Aus der Klinik
für Tiergeburtshilfe und Klauentierkrankheiten
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. H. J. Heidrich

Vergleichende Untersuchungen über den Sulfonamidgehalt im Blut, Plasma und Gewebe bei Rindern, Kälbern, Schweinen und Ferkeln nach Applikation von Sulfadimethoxin

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Eberhard Sohn
Tierarzt aus Forst (Lausitz)

Berlin 1966
Journal-Nr. 532

Aus der Klinik für Tiergeburtshilfe und Klauentierkrankheiten
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. H. J. H e i d r i c h

Vergleichende Untersuchungen über den Sulfonamidgehalt im Blut, Plasma und Gewebe bei Rindern, Kälbern, Schweinen und Ferkeln nach Applikation von Sulfadimethoxin

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Eberhard S o h n
Tierarzt aus Forst (Lausitz)

Berlin 1966
Journal-Nr. 532

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen
Fakultät der Freien Universität Berlin

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Dekan: Prof. Dr. J. Boch
Referent: Prof. Dr. H.J. Heidrich
Korreferent: Prof. Dr. H. Kewitz

Tag der Promotion: 12. 7. 1966

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Schrifttum	2
I. Verteilung von Sulfonamiden zwischen Blut und Gewebe	2
II. Eigenschaften des Madribon, des Sulfadimethoxin (SDM)	8
1. Chemisch-physikalische Eigenschaften	8
2. Eiweißbindung	9
3. Azetylierung	10
4. Ausscheidung	11
5. Toxizität	12
6. Antibakterielle Aktivität	14
7. Therapeutische Wirksamkeit	16
8. Blut- und Organkonzentrationen	18
a) beim Menschen	18
b) bei Tieren	21
C. Eigene Untersuchungen	24
I. Versuchsmaterial	24
II. Methodik	24
III. Versuchsergebnisse	31
1. Vorversuche	31
2. Hauptversuche	49
D. Besprechung der Ergebnisse	94
E. Zusammenfassung	100
F. Literaturverzeichnis	103

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535704_0060

A. EINLEITUNG

Die nach einer Sulfonamidapplikation in einem Organismus vorhandenen Wirkstoffmengen werden in der Regel im Blut oder im Plasma bestimmt. Nicht einheitlich sind die Auffassungen darüber, ob und inwieweit aus den so gewonnenen Werten ausreichend sichere Rückschlüsse auf den in den verschiedenen Körpergeweben erreichten Sulfonamidgehalt möglich sind. Vergleichende Untersuchungen nach Sulfonamidgaben über die Blut- und Plasmakonzentration einerseits und die Gewebskonzentration andererseits sind bisher nur vereinzelt und an wenigen Individuen durchgeführt worden. Das ist wegen der Schwierigkeit der Gewinnung des Gewebsmaterials - mit Ausnahme von Laboratoriumstieren - verständlich.
Es wurde mir deshalb von Herrn Prof. Dr. HEIDRICH die Aufgabe gestellt, an einer größeren Zahl von Rindern, Kälbern, Schweinen und Ferkeln vergleichende Sulfonamidbestimmungen im Blut, Plasma und verschiedenen Geweben vorzunehmen. Als Sulfonamid sollte das in der Humanmedizin als Madribon - HOFFMANN LA ROCHE bekannte Sulfadimethoxin verwendet werden.

B. SCHRIFTTUM

I. Verteilung von Sulfonamiden zwischen Blut und Gewebe

EGGER (1946) versuchte den durchschnittlichen Gesamtsulfonamidgehalt im menschlichen Gewebe rechnerisch zu ermitteln, indem er von der Serumkonzentration den totalen Sulfonamidgehalt in der geschätzten Gesamtserummenge ableitete und dann von der applizierten Sulfonamiddosis abzog. In seinen Versuchen applizierte er zwei Patienten in nicht genannten Abständen je 1 g Cibazol - CIBA, Elkosin - CIBA und Irgafen - GEIGY intravenös und kam bei konstanter Blutentnahmezeit von jeweils 20 Minuten post injektionem zu folgenden Ergebnissen:

Patient Gewicht ♂	Präparat	Serumkonz. in mg%	totaler SA-Gehalt des Serums (ca. 3 l) in mg	SA-Gehalt d. Gewebe total mg	SA-Gehalt d. Gewebe Durchschnitt mg%
66 kg	Cibazol	8,6	258	742	1,2
	Elkosin	12,8	384	616	1,0
	Irgafen	14,0	420	580	0,9
79 kg	Cibazol	6,5	195	805	1,1
	Elkosin	9,9	297	703	0,9
	Irgafen	12,2	366	634	0,8

SA-Gehalt = Sulfonamidgehalt

In weiteren Untersuchungen bestimmte er die Konzentrationen verschiedener Sulfonamide in den Organen Verstorbener. Die Applikationsart, die Gesamtmenge des verabreichten Sulfonamides und der Zeitpunkt der letzten Sulfonamidapplikation vor dem Tode waren nicht einheitlich.

Präparat	Appl. Art	Gesamt Dosis in g	lzt. Dosis (Std.) vor Exitus	Gesamt SA-Gehalt in mg%			
				Niere	Leber	Lunge	Milz
Cibazol	i.m.	17	2	26,0	15,0	12,6	9,7
Elkosin	p.o.	7	4	20,7	17,5	-	-
Irgafen	i.m.+ i.l.	2 1	7	8,3	9,8	7,1	5,6
Cibazol	i.v.	10	10	1,9	1,5	0,7	0,7

Hieraus ergaben sich rechnerisch bestimmt folgende durchschnittliche Verteilungsquotienten der jeweiligen Sulfonamide für nachfolgende Organe:

Organ	Cibazol	Elkosin	Irgafen
Niere	1,4	1,1	0,7
Haut	1,4	0,8	0,4
Leber	1,0	0,7	0,6
Lunge	0,9	0,7	0,4
Muskulatur	0,6	0,5	0,3
Herz	0,8	0,4	0,2
Gehirn	0,3	0,2	0,1

Aus der sich ergebenden weitgehenden Übereinstimmung der Werte für die einzelnen Organe wird geschlossen, daß die Verteilung der Sulfonamide im menschlichen Körper für die gesamte Sulfonamidgruppe charakteristisch gleich verläuft. Eine direkte qualitative Beziehung zwischen dem Durchblutungsgrad und dem Sulfonamidgehalt der Gewebe war nicht festzustellen.

KNÖRR und RÖTTGER (1949) bestimmten bei 12 gynäkologischen Patienten nach oralen oder intramuskulären Gaben von Supronal - BAYER die Sulfonamidkonzentrationen im Blut und Uterusgewebe und errechneten einen mittleren Verteilungsquotienten (Blutkonzentration zu Gewebskonzentration) von 0,83.

Ähnliche Untersuchungen führte RÖTTGER (1950) nach der Applikation des Sulfonamides Aristamid - NORDMARK durch. Das Präparat wurde zwischen sechs und zwölf Stunden vor gynäkologischen und intestinalen Operationen in Dosen von 4 - 6 g oral verabreicht.

Gewebeart	SA-Gehalt im Gewebe in mg%	SA-Gehalt im Blut in mg%	VQ
Uterus-muskulatur	8,98	12,13	0,741
Uterus-schleimhaut	7,23	9,72	0,752
Scheiden-schleimhaut	8,59	11,23	0,766
entzündeter Appendix	8,00	10,56	0,757

VQ = Verteilungsquotient

WÖHLER und SPECKMANN (1960) behandelten eine Pneumokokkenmeningitis 31 und 7 Stunden vor dem Tod des Patienten mit je 1,0 g eines Kombinationspräparates aus Isopropoxylbenzoylsulfanilamid und Sulfamethylpyrimidin (1:1) und konnten folgende Serum- und Gewebskonzentrationen nachweisen:

Serum	10,5 mg%
Niere	11,5 mg%
Lunge	5,5 mg%
Leber	4,3 mg%
Herz	4,0 mg%
Muskulatur	3,0 mg%
Magen	3,2 mg%

Die gleiche Stoffkombination in einer Menge von 1,5 und 0,75 g wurde sechs Frauen oral 14 Stunden und 2 Stunden vor einer Uterusexstirpation gegeben. Der durchschnittliche Sulfonamidwert im Uterusgewebe betrug 2,54 mg%, der durchschnittliche Serumwert 8,84 mg%. Hieraus errechnete sich ein Verteilungsquotient von 0,287.

Die aus diesen Untersuchungen hervorgehenden Voraussetzungen erklären es, daß beim Menschen bisher nur wenig Untersuchungen über das Verhältnis von Blut- bzw. Plasmakonzentrationen zu Gewebskonzentrationen nach Sulfonamidapplikationen vorgenommen wurden.

Etwas mehr Informationen sind aus Untersuchungen an Versuchstieren zugänglich.
Bei drei Hunden, denen verschieden hohe Dosen von Sulfamethoxypyridazin über unterschiedlich lange Zeiträume verabreicht wurden, bestimmten ROEPKE und Mitarbeiter (1957/1958) folgende Blut- und Gewebespiegel:

Versuchstiere	Hund I	Hund II	Hund III
Tägl. Dosierung in mg/kg	500 2 Wochen	250 7 Wochen	100 27 Wochen
Zeit zw. letzter Dosierung und Sektion	8 Tage	4 Tage	1 Tag
Gesamtblut	2,4	6,0	40
Niere, Mark	2,5	7,4	39
Niere, Rinde	2,4	3,4	28
Leber	4,2	5,7	30
Lunge	2,3	4,1	32
Muskel	1,2	3,5	24
Gehirn	1,1	2,2	22

In Blut und Organen von Mäusen wurden von DEININGER und GUTBROD (1960) nach einmaliger oraler Gabe von 1,0 g/kg Sulfadimethyloxazol die maximalen Sulfonamidkonzentrationen zwischen der ersten und der zweiten Stunde erreicht. Sie betrugen bei einem Blutspiegel von 43 mg% für die Niere 58 mg%, die Leber 50 mg%, das Herz 40 mg%, die Muskulatur 23 mg% und das Gehirn 10 mg%. Die Konzentrationen der Leber lagen in der ersten Stunde, die der Niere in den ersten acht Stunden über den Blutspiegelwerten.

Ähnliche Ergebnisse wurden von DOMAGK und HEGEL (1944), GAGE und Mitarbeitern (1947) und NEIPP und Mitarbeitern (1958), die ihre Untersuchungen ebenfalls an Mäusen durchführten, erzielt. Das Gleiche gilt für die Untersuchungen von HEPDING und Mitarbeitern (1960) und RIEDER (1963) an Ratten, beziehungsweise Kaninchen.

Vergleichende kolorimetrische und radiochemische Bestimmungen von Blut- und Gewebekonzentrationen des Sulfaphenazol führten SCHMIDT und Mitarbeiter (1960) an Mäusen, Kaninchen und Hunden durch. Sowohl für die Blut- und Plasmakonzentrationen, als auch für die Ausscheidung im Urin und Kot zeigten beide Methoden übereinstimmende Werte. In den untersuchten Organen (Leber, Niere, Lunge, Muskulatur) dagegen fanden sich mit der radiochemischen, besonders innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Applikation, wesentlich höhere Werte als mit der kolorimetrischen Methode. PADOWETZ und Mitarbeiter (1961) sahen allerdings nur bei einem hohen Azetylierungsgrad deutliche Unterschiede zwischen beiden Bestimmungsverfahren.

Bezüglich des Aussagewertes der Blut- und Plasmakonzentrationen gegenüber den Gewebsspiegeln der Sulfonamide, besonders im Hinblick auf den therapeutischen Effekt, sind die Auffassungen bis heute nicht ganz abgeklärt.

So maßen WALTER und HEILMEYER (1954) dem Verteilungsquotienten Blut- zu Gewebskonzentration die größere Bedeutung bei als der Blutkonzentration allein. Sie betonten jedoch, daß die Blutspiegelwerte durchaus als Maßstab für Gewebs- und Organkonzentrationen dienen können, da der Verteilungsquotient für jedes Organ weitgehend spezifisch sei. Die höchsten Organkonzentrationen könnten in den Nieren, im Magen und der Haut nachgewiesen werden, während die Leber, die Lunge, der Darm und die Muskulatur geringere und das Gehirn und die Knochen die geringsten Werte hätten.

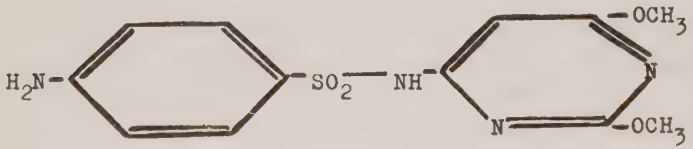
HINZ (1960) betrachtete die Gewebsaffinität, ausgedrückt durch den Verteilungsquotienten, zwar als den ausschlaggebenden Faktor bei der Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit eines Sulfonamides. Der Blutspiegel könnte aber nicht als endgültiges Maß für die Konzentration im Organismus angesehen werden, da nicht ohne weiteres eine gleichmäßige Verteilung der Sulfonamide auf die Organe vorausgesetzt werden kann.

Auch DETTLI (1961) vertritt die Ansicht, daß die Konzentration eines chemotherapeutischen Stoffes im Plasma die aufschlußreichste Grösse für die Beurteilung seiner bakteriostatischen Wirkung sei. Die Bestimmung des Gehaltes der Sulfonamide in einzelnen Organen könne deshalb nichts über deren dort therapeutisch wirksame Konzentration aussagen.

II. Eigenschaften des Madribon, des Sulfadimethoxin (SDM)

1. Chemisch - physikalische Eigenschaften

Das Sulfadimethoxin ist ein 6 - Sulfanilamido - 2,4 dimethoxy - pyrimidin. Es wurde von BRETSCHNEIDER und KLOETZER (1955) entwickelt und liegt als ein weißes, geschmack- und geruchloses, kristallines Pulver mit einem Schmelzpunkt zwischen 200 - 202° C vor. Die Strukturformel ist:



Die Löslichkeit in Wasser ist abhängig von der Wasserstoffionenkonzentration und beträgt nach BOGER (1958/59) von pH 3,1 bis pH 5,7 zwischen 4,6 und 7,2 mg/100 ml und von pH 6,2 bis pH 7,06 zwischen 13 und 58 mg/100 ml.

2. Eiweißbindung

Verantwortlich für den Grad der Bindungskapazität an das Blutserum sind nach GENAZZANI und PAGNINI (1963) die Molekülstruktur, die Konzentration des Sulfonamides, sowie die Quantität und Qualität der Serumproteine. Beim SDM sahen sie eine Abnahme der Bindungskapazität in der Reihenfolge Mensch, Rind, Schwein, Schaf, Pferd und Truthahn. Dabei wird die höhere Bindungskapazität beim Menschen mit dem höheren Albumingehalt des menschlichen Serums erklärt. Da jedoch Tiere mit annähernd gleichem Albumingehalt keine ähnliche Bindungskapazität aufweisen, sollen noch andere Faktoren, wie etwa die verschiedene Aktivitätsbereitschaft der Proteinmakromoleküle eine Rolle spielen.

WÖHLER und SPECKMANN (1960) fanden bei elektrophoretischen Untersuchungen auch im alpha -1-Globulinbereich Sulfonamidspuren und auch nach TÓTH und Mitarbeitern (1961) ist eine alleinige Bindung an Albumine nicht gegeben. Es sollen mehrere Eiweißfraktionen beteiligt sein, wobei die Reihenfolge der Bindung an die einzelnen Eiweißfraktionen von der Konzentration und Qualität des betreffenden Sulfonamids abhängig ist. Jede nachfolgende Fraktion beginnt erst dann das Sulfonamid zu binden, wenn die vorhergehende schon gesättigt ist. Bei den verschiedenen geprüften Sulfonamidverbindungen fanden sich die jeweils größte Sulfonamidmenge in der Gammaglobulin-Fraktion, danach etwa gleiche Mengen in den alpha-1- und alpha-2-Globulin-Fraktionen und nur bei einzelnen Sulfonamiden auch Anteile in der Albumin-Fraktion.

Nach den Untersuchungen von BOGER (1958/1959) soll das SDM hauptsächlich in freier wirksamer Substanz vorliegen und nur zu höchstens 10 % an Eiweiß gebunden sein. Ganz im Gegensatz hierzu stellte BÜNGER (1960) fest, daß bereits 30 Minuten nach einer intravenösen Applikation von 2 g SDM 96 % des Sulfonamides an Serumeiweiß gebunden sind. Diese Beobachtungen stimmen mit den Versuchsergebnissen von RIEDER (1963) überein. Er verwendete als Ausmaß der Bindung an die Plasmaproteine den "EPB - Wert" (Exent of Protein-Binding), worunter von ihm die Konzentration des an Proteine gebundenen Stoffes im Plasma in Prozent der Gesamtkonzentration des Stoffes im Plasma verstanden wird. Beim Menschen erhielt er für SDM je nach Höhe der Plasma-Gesamtkonzentration einen EPB-Wert zwischen 92,3 und 99,8 und beim Kaninchen einen EPB-Durchschnittswert von 93,7. An Hand von Dialyse-Versuchen wies er jedoch nach, daß die Eiweißbindung der Sulfonamide weitgehend reversibel ist.

3. Azetylierung

Die Azetylierung ist als Entgiftungsvorgang anzusehen und findet hauptsächlich in der Leber statt. Die azetylierten Sulfonamidverbindungen sind bakteriostatisch inaktiv (SCHULZE, 1950). Der Grad der Azetylierung wirksamer Substanz in therapeutisch unwirksame Metaboliten ist für jedes Sulfonamid, jede Tierart und jedes Tier unterschiedlich. Er schwankt nach TRAUT und KUEMMERLE (1960) zwischen 5 und 30 % des im Blut vorhandenen Gesamtsulfonamidgehaltes.

Den azetylierten Anteil des SDM am Gesamtsulfonamid im menschlichen Plasma bestimmte RENTSCH (1960) mit 6%. Höhere Werte von azetyliertem SDM teilte SCHÖNFELD (1962) mit. Er fand 12 Stunden nach der Medikation in 126 Plasmaproben einen durchschnittlichen Prozentsatz an Azetylderivat von 9,6 % und in 18 Urinproben einen durchschnittlichen Gehalt von 31 %.

KOECHLIN und Mitarbeiter (1959) wiesen beim SDM als Durchschnittswerte im Blut 10,5 % N_4-Acetat nach, gaben aber für den Harn nur Höchstwerte von 20 % an. Beim Rind erhielten STOWE und SISODIA (1963) 4 bis 12 Stunden nach oraler Applikation von Sulfadimethoxin im Vollblut Durchschnittswerte für das Azetylderivat, die zwischen 7 und 13 % vom Gesamtsulfonamid lagen.
Zu ähnlichen Resultaten kam RIEDER (1963) bei Kaninchen, bei denen 10 bis 80 Minuten nach oraler Applikation im Blutplasma zwischen 10 und 19 % Azetylderivat nachzuweisen war.

4. Ausscheidung

Nach den von KOECHLIN und Mitarbeitern (1959) ermittelten Ergebnissen wird Sulfadimethoxin im Harn zu durchschnittlich 80 % als leicht lösliches Glucuronid ausgeschieden. Der Rest verteilt sich auf freies Sulfonamid und auf das Azetylderivat. Diese Tatsache ist besonders bei längerer Dosierung von Bedeutung, da dadurch die Gefahr einer Auskristallisation in den Nierentubuli weitgehend herabgesetzt wird.

Ausscheidungskontrollen beim Menschen nach Verabreichung einer Initialdosis von 2 g und täglichen Erhaltungsdosen von 0,5 g Madribon ergaben, daß am ersten Tag 250 mg und an den folgenden 500 mg eliminiert werden, wobei der Minimalspiegel nie unter 10 mg% lag. (BÜNGER, 1960)

Die mittlere Halbwertszeit wurde von BÜNGER (1960) für den erwachsenen Menschen mit 42 Stunden, von SCHÖNFELD (1962) für den Säugling mit 20,2 Stunden ermittelt.
Aus der Veterinärmedizin berichtete ULLRICH (1963) über Halbwertzeiten von 16 Stunden für das Pferd, 18,8 Stunden für den Hund, 25,8 Stunden für das Schwein und 11,6 Stunden für die Katze. SCHNITZER und Mitarbeiter (1958) gaben für die Ratte 48 Stunden und BADER (1964) für das Rind 10 bis 11 Stunden an.

5. Toxizität

Nach RANDALL und Mitarbeitern (1959) liegt die LD_{50} nach oraler Verabreichung von SDM bei 16 g/kg für Mäuse und bei 20 g/kg für Ratten. Ratten, die über drei Monate täglich 25, 50, 100 und 200 mg/pro kg Körpergewicht oral erhielten, zeigten nur nach 100 und 200 mg/kg Wachstumsstörungen.

FUST und BOEHNI (1959) verabfolgten Mäusen mit der Magensonde orale Einzeldosen von 5 000 mg/kg SDM, die reaktionslos vertragen wurden. Nach 10 000 mg/kg konnte eine leichte Ataxie beobachtet werden, die jedoch über Nacht wieder verschwand.

Versuche an Mäusen, durchgeführt von DeLORENZO und SCHUMACHER (1959) zeigten, daß die letale Dosis bei parenteraler Verabfolgung des SDM erheblich niedriger liegt als bei oraler. Die Werte betrugen 790,5 mg/kg für die subkutane, 866,2 mg/kg für die intraabdominale und 844,0 mg/kg für die intravenöse Injektion. Kaninchen vertrugen intravenöse Einzeldosen von 500 mg/kg, Nach 1000 mg/kg intravenös überlebten jedoch nur noch zwei von vier Tieren.

Bei keinem von fünf Hunden, die drei Monate lang täglich 20, 40 und 80 mg/kg, bzw. 160 mg/kg SDM erhielten, konnten Unverträglichkeitserscheinungen, Blutbildveränderungen oder histologisch nachweisbare Schädigungen an den Organparenchymen festgestellt werden. Zwei weitere Hunde, die vier Wochen lang täglich 400 mg/kg SDM oral erhielten, reagierten mit gelegentlichem Erbrechen. Die Körpergewichtszunahme und auch das Blutbild wurden nicht beeinflußt (RANDALL und Mitarbeiter, 1959).

Nach klinischer Anwendung bei 66 Kühen konnte BADER (1964) keine Unverträglichkeitserscheinungen beobachten. Von 308 behandelten Hunden zeigte nur ein Tier Erbrechen (FISH, 1960).

Positive Erfahrungen bezüglich der guten Verträglichkeit von SDM wurden ebenfalls aus der Humanmedizin mitgeteilt. LEMING und Mitarbeiter (1959) berichteten über einen vierjährigen Knaben, der auf nüchternen Magen 12 Tabletten zu 0,5 g schluckte und keine Krankheitserscheinungen zeigte, obwohl der Magen erst drei Stunden später ausgepumpt werden konnte.

Ohne jegliche Nebenerscheinungen behandelten ELIA (1959) 111, FRANK (1961) 397 und STEINHOFF (1961) 106 Patienten mit SDM.

Bei anderen Autoren beschränkten sich die im Verlauf von SDM-Behandlungen beobachteten Nebenerscheinungen vornehmlich auf Übelkeit oder Erbrechen (GLENN u. Mitarb., 1959), leichte allergische Reaktionen (FREY und NIEVERGELT, 1959; YOUNG u. Mitarb., 1959) und Kopfschmerzen (MICHAEL, 1959; RENTCHNICK und LAGIER, 1959).

6. Antibakterielle Aktivität

Zur Feststellung der antibakteriellen Aktivität von Sulfonamiden können nicht allein in vitro-Prüfungen herangezogen werden, da die Ergebnisse von in vitro- und in vivo-Untersuchungen oft erhebliche Unterschiede aufweisen. (DOMAGK, 1947; DIERNHOFER und SCHARFEN, 1955)

Als Beurteilungsgrundlage für die antibakterielle Wirksamkeit der Sulfonamide in vivo hat sich der Tierversuch vorwiegend an der mit hämolytischen Streptokokken infizierten weißen Maus bewährt. (NEIPP u. Mitarb., 1958)

Die bakteriostatische Aktivität von SDM in vitro bei grampositiven und gramnegativen Organismen wurde eingehend von FUST und BOEHNI (1959) geprüft, wobei sich das Wirkungsspektrum als sehr umfangreich erwies.

Untersuchungen über die Wirksamkeit im Tierversuch und über die benötigte mittlere Heildosis wurden ebenfalls von FUST und BOEHNI (1959) an Mäusen und Ratten durchgeführt.

Chemotherapeutische Aktivität von Sulfadimethoxin in vivo nach FUST und BOEHNI (1959)

Infektion	CD_{50} in mg/kg per os
Staph. aureus Schoch	7,3
Streptococcus hemolytic, B-15	12,6 12,8
D. pneumoniae type I	24 24
E. coli 1346	31 31
P. vulgaris	7,8 7,8
K. pneumoniae DHD	3,3 3,3
Ps. aeroginosa Ba	74 74
Enterococci hemolytic III MP	> 1 000
Myco. tuberculosis H_{37} Rv	> 2 500
Sal. typhimurium	672

An den aus der Tabelle zu entnehmenden niedrigen Werten für die mittlere Heildosis (CD_{50}) wird die gute chemotherapeutische Wirkung des Sulfadimethoxin ersichtlich. Enterokokken wurden auch durch höchste Dosen nicht beeinflußt, bei experimentell erzeugter Tuberkulose war SDM nur von geringer Wirksamkeit, gegen Infektionen mit S. typhimurium jedoch in hohen Dosen wirksam.

7. Therapeutische Wirksamkeit

Wollte man mit DETTLI (1961) darin übereinstimmen, daß die bakteriostatische Wirkung eines Chemotherapeuticums nur an die im interstitiellen Wasser bestehende Konzentration nicht metabolisierter und nicht an Eiweiß gebundener Sulfonamidmoleküle gebunden ist, so müßte bei der von RIEDER (1963) angegebenen hohen Eiweißbindung des Sulfadimethoxin (92,3 bis 99,8 %) dieses Sulfonamid therapeutisch fast völlig unwirksam sein (TSCHUDI-MADSEN, 1963). Da dies nicht der Fall ist, äußerte RIEDER (1963) die Ansicht, daß der Wirkungsmechanismus der Sulfonamide komplexerer Natur ist und daß man an eine zumindest temporäre Bindung der Sulfonamide an jene Strukturen oder Substrate der Mikroorganismen denken müsse, die für die schädigende Wirkung der Bakterien auf den Organismus verantwortlich sind.

Bei der Beurteilung des therapeutischen Wertes eines Sulfonamids wird es somit nach wie vor hauptsächlich auf die klinischen Erfolge ankommen und in dieser Beziehung wurden besonders in der Humanmedizin mit Sulfadimethoxin gute Erfahrungen gesammelt.

Übereinstimmend wurden von FUST und BOEHNI (1959), sowie von SIEGENTHALER und BROVELLI (1959) als Hauptanwendungsgebiet des Sulfadimethoxin Erkrankungen des Respirations- und Verdauungstraktes, des Urogenital-Systems, der Ohren sowie Haut- und Wundinfektionen angegeben.

LEMING und Mitarbeiter (1959) berichteten über 120 Patienten im Alter von 9 Monaten bis 60 Jahren mit Erkrankungen des oberen Respirationsapparates und des Urogenitaltraktes. Bei Initialdosen von 1 g und täglichen Nachdosierungen von 0,5 bis 1 g, je nach Schwere der Infektion, erzielten sie nach 4 - 7tägiger Behandlung gute Erfolge bei 88 %, mäßige Erfolge bei 7 % und keine Erfolge bei 5 % der Patienten.

Mit gleichen Dosierungen erzielte STEINHOFF (1961) bei Infektionen der Luftwege, des Harntraktes und des oberen Verdauungskanals gute Therapieerfolge. Bei 106 behandelten Patienten waren die Erfolge in 101 Fällen gut und sehr gut, in 5 Fällen mußten zusätzlich andere Präparate verabreicht werden.

BREZJANIN und Mitarbeiter (1961) behandelten 23 an bazillärer Dysenterie erkrankte Patienten, die alle in 5 - 7 Tagen geheilt wurden. In vergleichend mit Sulfaguanidin und Chloramphenicol durchgeführten Behandlungen konnten nicht so überzeugende Erfolge erzielt werden.

Über gute Erfahrungen bei der Behandlung verschiedener Formen von Ohr- und Stirnhöhlenentzündungen berichteten ELIA (1959) und MICHAEL (1959). Aber auch bei Haut- und Wundinfektionen (BRANDAO und NEVES, 1959; LEVY, 1959; u.a.), Erkrankungen der Gallen- (FREY und NIEVERGELT,1959) und Harnwege (PTASNIK, 1959; SIEGENTHALER und BROVELLI, 1959) sowie bei operations- und allgemein prophylaktischer Anwendung (BOGER, 1958/1959; KISER u. Mitarb., 1959; u.a.) wurde das Sulfadimethoxin als gut wirksam beschrieben.

Weniger zahlreich liegen bisher Mitteilungen über die Anwendung und die Wirksamkeit von Madribon in der Veterinärmedizin vor. Über Therapieerfolge bei der Kokzidiose von 25 Hunden berichtete KNIGHT (1962). Nach Dosierungen von 25 mg/lb., 2 - 3 mal täglich über 5 - 7 Tage, konnte er 18 Tiere heilen, 5 behielten Oozysten im Kot, zeigten jedoch keine Krankheitssymptome mehr und zwei Tiere starben an einer Encephalitis.
FISH (1960) behandelte 308 Hunde, die an verschiedenen Infektionen erkrankt waren. Er verabreichte 5 - 15 Tage lang zwischen 6,5 und 15,0 mg/kg SDM und hatte damit, außer bei der Therapie der Hundestaupe, gute Erfolge.

Über die erfolgreiche Therapie der verschiedensten Infektionen bei Hunden und Katzen berichteten ferner JOHNSON und WHITE (1960), BRINKMANN und BURCH (1960), sowie SPANNABEL (1961).

KIMMEL (1962) verwendete das Sulfadimethoxin als Prophylakticum bei der Aufzucht neugeborener Kälber. BADER (1964) veröffentlichte seine Therapieergebnisse mit Madribon bei Mastitiden, Pneumonien, Endometritiden, Enteritiden und Panaritien der Rinder. Er verabreichte den insgesamt 66 Kühen Initialdosen von 40 mg/kg Körpergewicht intravenös. Die ein- oder zweimaligen Nachdosierungen führte er mit 20 mg/kg Körpergewicht intravenös oder oral durch. Die klinischen Erfolge waren in 86,4 % der Fälle gut, in 12,1 % mäßig und in 1,5 % reagierten die Tiere nicht auf die Therapie.

8. Blut- und Organkonzentrationen

a) beim Menschen

Obwohl in der Humanmedizin zahlreiche Untersuchungen über Blut- und Plasmaspiegelkonzentrationen durchgeführt wurden, sind direkte Vergleiche wegen der uneinheitlichen Versuchsbedingungen schwierig. Besonders bei der oralen Verabreichung dürfte die jeweilige Magenfüllung für die Höhe und den Zeitpunkt der anschliessend erreichten Konzentrationen eine große Rolle spielen.

BRANDMANN und Mitarbeiter (1959) bestimmten Blutspiegel nach verschieden hohen oralen Dosierungen und erhielten Maximalwerte bei 1 g nach 4 Stunden, bei 2 g nach 8 Stunden und bei 4 g nach 12 Stunden, FRISK und HOLMGARD (1959/1960) stellten die Maximalwerte 8 Stunden nach oraler Applikation von 4 g fest.

Bei Bestimmungen im Plasma wurden von RENTCHNICK und LAGIER (1959) die Maximalkonsentrationen 10 Stunden nach der oralen Applikation von 1 oder 2 g gesehen. BOGER (1958/1959) dagegen fand nach Dosierungen von 2 g bereits nach 6 Stunden ein durchschnittliches Plasmamaximum von 17,6 mg%. Die einzelnen von verschiedenen Autoren ermittelten Werte (in mg%) sind in nachfolgender Übersicht zusammengestellt.

Dosis →	1 g		2 g			4 g	
Nachweismedium	Vo	Pl	Vo	Pl		Vo	
Autor →	I	II	I	II	III	IV	I
Zeit in Std.							
2	2,4	-	5,3	-	12,1	4,5	7,8
4	6,0	5,9	8,8	13,1	16,3	8,3	11,2
6	-	-	-	-	17,6	-	-
8	5,9	-	9,0	-	17,2	10,7	12,7
10	-	8,1	-	13,8	-	-	-
12	5,3	-	8,3	-	-	8,9	13,3
24	4,0	6,3	6,5	9,3	13,9	4,9	12,1
48	2,2	3,7	4,7	5,1	-	2,9	7,5

Verwendete Abkürzungen:

Vo = Vollblut
Pl = Plasma
I = BRANDMANN und Mitarbeiter (1959)
II = RENTCHNICK und LAGIER (1959)
III = BOGER (1958/1959)
IV = FRISK und HOLMGARD (1959/1960)

FUST und BOEHNI (1959) stellten die Versuchsergebnisse der verschiedenen Autoren zusammen. Danach werden die im Plasma auftretenden Spitzenkonzentrationen nach oraler SDM - Applikation zwischen 3 und 12 Stunden, am häufigsten zwischen 4 und 8 Stunden erreicht, wobei diese nach Applikation von 1 g durchschnittlich 10 mg% und nach Applikation von 2 g durchschnittlich 17 mg% betragen.

Über das Verhalten der Sulfonamidkonzentration nach SDM-Applikation bei Kindern liegen unterschiedliche Berichte vor. TOWNSEND und BORGSTEDT (1958/1959) fanden, daß bei Kindern unter einem Jahr mit gleichen Relativdosen höhere Plasmawerte als bei Erwachsenen erreicht werden. ROSS und Mitarbeiter (1958/1959), sowie SCHÖNFELD (1962) kamen zu gegenteiligen Ergebnissen. Nach oralen Dosierungen von 40 mg/kg bzw. 50 mg/kg Körpergewicht bei Kleinkindern erreichten sie gleich hohe Plasmawerte wie RENTCHNICK und LAGIER (1959) bei Erwachsenen mit 2 g, was etwa einer Dosis von 28 mg/kg Körpergewicht entspricht.

DOST und Mitarbeiter (1962) führten bei Kindern verschiedenen Alters vergleichende Blutspiegelbestimmungen nach intravenöser Applikation von SDM durch und berechneten die Verteilungsquotienten für das Gewebsinterstitium. Nach ihren Ergebnissen waren zur Erzielung gleich hoher Sulfonamidspiegel im Gewebsinterstitium von Säuglingen etwa um 25 - 40 % höhere Relativdosen nötig als bei Kindern über zwei Jahren.

Berichte über die Bestimmung von SDM in anderen Körpermedien als im Blut liegen nur vereinzelt vor. GREIF und SEIDL (1960) bestimmten nach intramuskulärer Applikation von 3 g SDM den Sulfonamidgehalt im Blut, in mit Duodenalsonden entnommenen Gallenproben und in reiner Lebergalle

aus dem Ductus hepaticus. Die Maximalwerte wurden innerhalb der ersten 6 Stunden festgestellt und lagen für das Blut bei etwa 11 mg%, für die Duodenalsondengalle bei 22 mg% und für die reine Lebergalle bei 30 mg%. Die Sulfonamidkonzentration in der Galle war also entschieden höher als im Blut.

Die Diffusion von SDM in die Cerebrospinalflüssigkeit nach oraler Applikation von 2 g prüfte BOGER (1958/1959) bei 47 Patienten. Bei einem durchschnittlichen Zwei-Stunden-Wert von 0,11 mg% war nach 24 Stunden ein Anstieg auf 0,43 mg% erfolgt. Etwa gleichlaufende Werte wurden auch von RENTSCH (1960) angegeben.

Über die sehr gute Diffusion von Sulfadimethoxin in entzündliche Exsudate berichtete BÜNGER (1960), der nach intravenöser Applikation von 2 g Madribon in einem Kniegelenkspunktat 939 mg% und in einem Glutäalabszeß 55 mg% nachwies.

b) bei Tieren

In Verbindung mit Prüfungen über die antagonistische Wirkung der Paraaminobenzoesäure auf SDM führten DeLORENZO und SCHNITZER (1959) Blutspiegelbestimmungen an Mäusen nach oraler Applikation von 30 mg/kg und 50 mg/kg Körpergewicht durch. Sie erzielten durchschnittliche Blutkonzentrationen von 8 mg% nach 2 Stunden und von 2 mg% nach 24 Stunden.

ULLRICH (1963) bestimmte die Blutkonzentrationen bei 2 Pferden und 3 Hunden nach intravenöser Applikation und bei 2 Schweinen nach intraperitonealer Applikation von je 100 mg/kg Körpergewicht SDM. Entsprechend nachstehender Tabelle ergab sich dabei für die Pferde und Hunde eine weitgehende Übereinstimmung in Bezug auf Höhe und Anhalten der Sulfonamidkonzentration.

Das sich bei den Schweinen erst nach 4 Stunden einstellende Blutspiegelmaximum und der langsamere Abfall der Werte ist auf die i.p. Applikation zurückzuführen.

Tierart	Appl.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	4 Std.	8 Std.	12 Std.	24 Std.	
Pferd I	i.v.	18,2	17,9	15,8	11,7	9,8	7,4	4,3	3
Pferd II	i.v.	16,4	15,5	11,4	8,0	6,8	5,2	3,1	1
Hund I	i.v.	15,5	13,6	13,0	10,5	8,6	8,0	5,2	2
Hund II	i.v.	14,2	13,6	13,6	10,5	10,2	8,3	6,2	3
Hund III	i.v.	16,4	15,1	12,7	11,1	10,2	7,4	4,9	2
Schwein I	i.p.	9,3	11,7	12,0	15,5	13,0	10,5	8,8	4
Schwein II	i.p.	6,5	12,2	12,4	18,4	13,2	9,9	7,4	4

Wesentlich höhere Dosierungen von SDM wandten STOWE und SISODIA (1963) bei Rindern an. Sie verabreichten 6 Tieren je 214 mg/kg Körpergewicht intravenös, womit sie nachfolgende durchschnittliche Blut- und Plasmawerte erreichten:

Dosis	Zeit i. Std.	1	2	4	8	12	24	36	48
214 mg%	Vollbl.	31,8	24,3	18,5	9,7	6,6	3,0	1,7	0,9
	Plasma	32,9	28,1	20,3	12,8	8,9	4,8	2,5	1,4

Vergleicht man diese Werte mit den von ULLRICH (1963) für das Pferd erhaltenen, so ist festzustellen, daß trotz der durch die Dosierung bedingten hohen Anfangs-

konzentrationen die entsprechenden 24-Stunden-Werte in gleicher Höhe liegen.

Auch die von BADER (1964) im Rahmen der therapeutischen Erprobung von SDM bei Rindern nach Dosen von 40 mg/kg Körpergewicht gemessenen Plasmaspiegel bewegten sich trotz der niedrigen Dosierung 24 und 36 Stunden nach der Applikation mit 3,9 und 2,5 mg% in den von STOWE und SISODIA (1963) angegebenen Wertbereichen.

Über eine gleichzeitige Untersuchung des direkt reagierenden Sulfonamidgehaltes im Plasma und in Organen von vier Kaninchen berichtete RIEDER (1963). Die gemessenen Werte sind in n mol/ml angegeben und aus der Tabelle zu entnehmen. Danach war ein deutlicher Abfall der Sulfonamidkonzentration von Plasma über Niere, Herzmuskel, Lunge, Leber und Skelettmuskulatur bis zum Gehirn festzustellen.

Durchschnittliche Werte von 4 Kaninchen nach i.v. Injektion von 0,1 n mol/kg SDM

	Min. p.i.	n mol/ml
Plasma	10	530
Plasma	40	453
Plasma	80	394
Niere	80	138
Leber		78
Lunge		80
Myocard		94
Skelettmuskel		46
Gehirn		22

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Versuchsmaterial

Für die Vorversuche standen 7 Rinder, 5 Kälber und 4 Schweine und für die Hauptversuche 19 Rinder, 22 Kälber, 25 Schweine und 17 Ferkel zur Verfügung.

II. Methodik

1. Applikation

Das Sulfadimethoxin wurde in 10-prozentiger Lösung verwendet. Bei allen Tieren wurde eine gleichbleibende Dosierung von 0,1 g/kg Körpergewicht beibehalten. Bei Rindern und Kälbern erfolgte die Applikation langsam intravenös in die Vena jugularis. Den Schweinen und Ferkeln wurde das SDM in das subkutane Bindegewebe hinter den Ohren injiziert.

2. Entnahme der Blutproben

Bei den für die Vorversuche verwendeten Kühen und Kälbern wurden Blutproben in Abständen von 2, 4, 6, 8, 12 und 24 Stunden, bei Schweinen auch noch 36 Stunden nach der Behandlung mit einer Blutentnahmekanüle aus der Vena jugularis, bzw. bei Schweinen aus der Vena subclavia, entnommen und in einem Reagenzglas aufgefangen. Aus dem Reagenzglas wurden 10 ml Blut in ein Zentrifugenglas pipettiert, in dem vorher zur Verhinderung der Blutgerinnung 0,3 ml einer 5-prozentigen Kaliumoxalatlösung eingetrocknet worden waren.

Für die Hauptversuche wurde bei Rindern, Kälbern, Schweinen und Ferkeln unmittelbar nach der Tötung aus der Stichwunde fließendes Blut aufgefangen und wie das durch Venenpunktion gewonnene Blut weiterbehandelt.

3. Entnahme der Gewebeproben

Für die Hauptversuche wurden jeweils walnußgroße Gewebeproben unmittelbar nach der Tötung der Tiere entnommen und in Petrischalen kühl aufbewahrt. Die Entnahmen erfolgten aus:

Leber vom Lobus caudatus
Lunge vom Herzspitzenlappen
Wand der linken Herzkammer
Niere, rinden- und markenthaltendes Stück
Muskulatur aus M. gracilis
Eutergewebe aus dem der Drüsenzisterne angrenzenden Parenchym

4. Untersuchung der Blutproben

Die Untersuchung der Blutproben erfolgte nach der von BRATTON und MARSHALL (1939) entwickelten, von DRUEY und OESTERHELD (1942) modifizierten und schließlich von RIEDER (1959) erneut variierten und empfohlenen Methode zur Bestimmung des Gehaltes von freiem Sulfonamid im Blut.

Eine ausführliche Beschreibung der Arbeitsvorschrift und der erforderlichen Reagenzien erfolgte bereits in der Dissertation von KRAATZ (1965).

Für die in dieser Arbeit durchgeführten photometrischen Untersuchungen wurde ein Spektralphotometer PQ II mit Küvetten aus optischem Spezialglas und einer Schichtdicke von 1 cm der Firma Zeiss verwendet. Die Proben wurden ohne Filter bei einer Wellenlänge von 540 mμ gemessen. Als Bezugslösung zur Einstellung des Wertes für eine 100-prozentige Durchlässigkeit diente Aqua bidestillata.

Berechnung der Ergebnisse

Um von den durch das Photometrieren erhaltenen Extinktionen "E" zu der gesuchten Sulfonamidkonzentration "C" einer Probe zu kommen, benötigt man entweder eine Eichkurve oder eine der Eichkurve entsprechende Tabelle. Zur Anfertigung der Eichkurve wurden 50 mg Sulfadimethoxin in 1,0 ml 1-normaler Natronlauge gelöst und danach mit Phosphatpuffer nach SOERENSEN, der einen pH-Wert von 8,0 hat, auf 100 ml aufgefüllt. Von dieser 50 mg-prozentigen Lösung wurden Verdünnungen mit einem Sulfonamidgehalt zwischen 0,05 und 1,0 mg% hergestellt. Je 1,0 ml der bekannten Verdünnung wurde wie Vollblut oder Plasma weiterbehandelt.

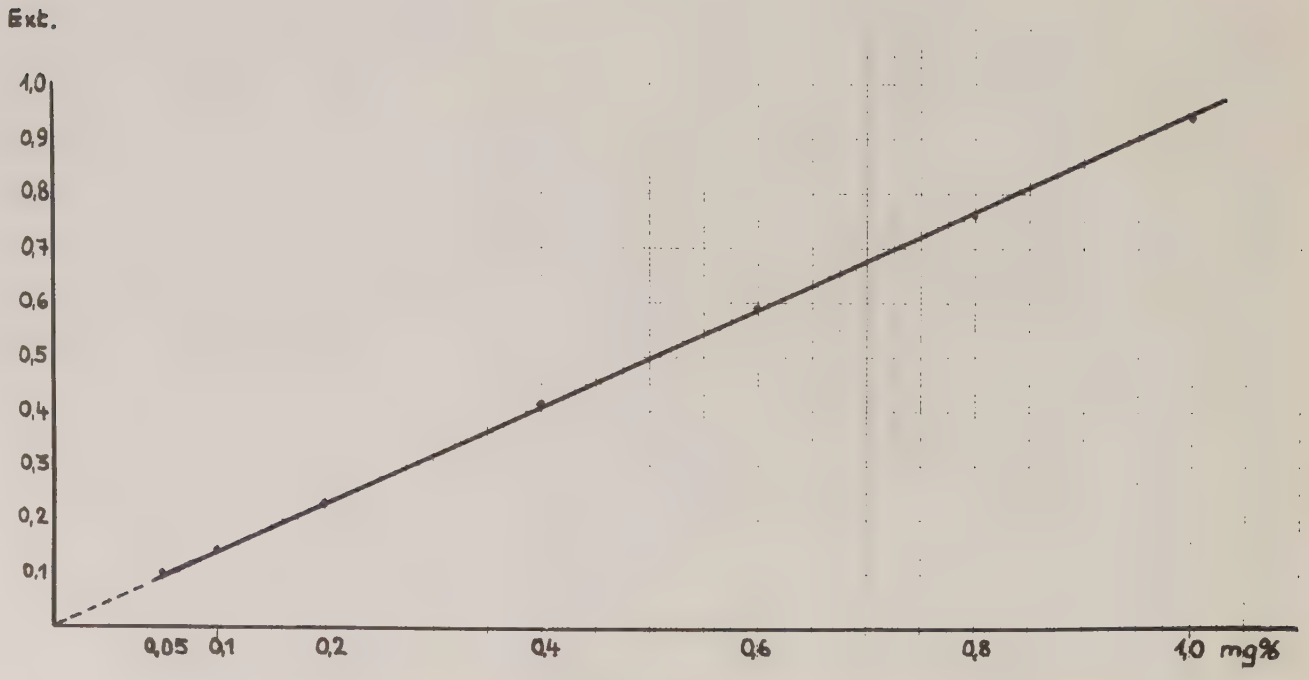
Die bekannten Verdünnungswerte wurden in einem Koordinatensystem auf der Ordinate, die gemessenen Extinktionswerte auf der Abzisse eingetragen und die erhaltenen Punkte miteinander zu einer Eichkurve (Abbildung 1) verbunden.

Alle Konzentrationen (C), deren zugehörige Extinktionswerte auf dem geraden Kurvenabschnitt der Eichkurve liegen, können nach der Formel

$$C = E \cdot F$$

berechnet werden. Dabei stellt "E" den Extinktionswert der Meßlösungen und "F" einen Umrechnungsfaktor dar,

Abb. 1



der sowohl den Extinktionskoeffizienten (K), als auch die während der Untersuchung durchgeführten Verdünnungen des Untersuchungsmaterials berücksichtigt. Den Umrechnungsfaktor "F" errechnet man aus der Formel:

$$F = K \cdot D$$

wobei "D" der Verdünnungsfaktor für Vollblut- und Plasmaproben ist und bei Anwendung der erwähnten Methode "25" beträgt.

"K" ist der mittlere Extinktionskoeffizient der Eichlösungen und errechnet sich nach folgender Formel:

$$K = \frac{C_1 + C_2 + C_3 \ldots\ldots\ldots + C_n}{E_1 + E_2 + E_3 \ldots\ldots\ldots + E_n}$$

Unter C_1 bis C_n sind die bekannten Konzentrationen der Eichlösungen, unter E_1 bis E_n die dazu gehörenden Extinktionswerte zu verstehen.

Nach Ausführung der vorgeschriebenen Berechnungen waren zur Erlangung der Werte für die Sulfonamidkonzentrationen in Blut- und Plasmaproben die gemessenen Extinktionswerte mit 24,75 zu multiplizieren.

5. Untersuchung der Gewebeproben

Die in den Petrischalen aufbewahrten Gewebeproben wurden zur Bestimmung der Sulfonamidkonzentration nach der Anleitung von RIEDER (1959) zunächst mit einer Schere gründlich zerkleinert, so daß die Kantenlänge der Stücke 2 - 3 mm nicht überschritt. Dieses Material kam in einen Glashomogenisator nach "Potter - Rieder" (hergestellt von der Firma KELBER und Co., Glasbläserei, Basel) und wurde ohne Zusatz von Verdünnungsflüssigkeit gleichmäßig

homogenisiert. Von dem Homogenisat wurden 0,5 g in ein etwa 20 ml fassendes, mit Glasstopfen verschließbares Schüttelröhrchen verbracht.

Zur weiteren Verarbeitung waren folgende Reagenzien erforderlich:

0,05 molare Lösung von Borax in Aqua dest.
0,1 normale Salzsäurelösung in Aqua dest.
20-prozentige Trichloressigsäure

Aus jeweils 7,0 ml der 0,05 molaren Boraxlösung und 3,0 ml der 0,1 normalen Salzsäurelösung wurde durch Vermischen beider Substanzen der als Extraktionsflüssigkeit benutzte Salzsäure-Borax-Puffer mit einem pH-Wert von etwa 8,7 hergestellt. Von dieser Pufferlösung wurden 9,5 ml zu den 0,5 g des Homogenisats pipettiert und das Gemisch 30 Minuten maschinell durchgeschüttelt. Danach wurde 30 Minuten lang bei etwa 2400 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert.

Von der überstehenden Flüssigkeit wurden 7,5 ml in eine mit Glasstopfen versehene 100 ml Steilbrustflasche pipettiert und diese anschließend für 4 Minuten in ein Wasserbad bei 100° C gestellt. Danach wurden sofort 3,0 ml einer 20-prozentigen Lösung von Trichloressigsäure zugegeben. Der entstehende Eiweißniederschlag wurde absetzen gelassen, der noch heiße Inhalt durch mittelhartes Filterpapier (SCHLEICHER und SCHÜLL, Nr. 593) gefiltert und das Filtrat in einem kleinen Erlenmeyerkolben oder Reagenzglas aufgefangen.

Zur Bestimmung des Sulfonamidgehaltes wurden 2,5 ml des gewonnenen Filtrates ebenso weiterverarbeitet wie das Blut- bzw. Plasmafiltrat, jedoch war dabei zu be-

rücksichtigen, daß die verwendeten Zusätze zu halbieren waren, da gegenüber der Menge des Blut- bzw. Plasmafiltrates auch nur die halbe Menge Gewebefiltrat verarbeitet wurde.

Bei der Berechnung der Sulfonamidkonzentration war der Anweisung entsprechend ein Verdünnungsfaktor von D = 28 einzusetzen und demzufolge der jeweilige Extinktionswert mit 27,72 zu multiplizieren.

Von Kontrollversuchstieren, die kein Sulfonamid erhalten hatten, wurden zur Gewinnung von Leerwerten sonst völlig gleich behandelte Gewebeproben untersucht.

III. VERSUCHSERGEBNISSE

1. Vorversuche

Die Vorversuche bei Rindern, Kälbern und Schweinen sollten darüber Aufschluß geben, welche Blut- bzw. Plasmawerte bei den einzelnen Versuchsgruppen nach SDM - Applikation zu erwarten sind. Ferkel wurden in die Vorversuche nicht einbezogen, da die für jede Probe benötigte Menge von 10 ml Blut - im Verlauf von 36 Stunden also 70 ml - bei dem geringen Gesamtgewicht der Versuchstiere zu groß erschien.

Die einzelnen Blut-, Plasma- und Durchschnittswerte sind in den Tabellen 1 - 3 zusammengestellt und in den Abbildungen 2 - 14 kurvenmäßig erfaßt.

Wie aus den Tabellen 1 und 2 ersichtlich ist, betrugen die zwei Stunden nach der Applikation gemessenen durchschnittlichen Anfangswerte für Blut bei Rindern und Kälbern 16,53 mg% bzw. 17,61 mg%. Dabei waren individuelle Schwankungen von über 4 mg% festzustellen. Die Anfangswerte fielen im Verlauf von 24 Stunden auf 4,12 mg% bzw. 3,99 mg%, die entsprechenden anfänglichen Plasmawerte von 20,29 mg% bzw. 20,51 mg% auf 5,53 mg% bzw. 4,75 mg% ab. Auch hier lagen große individuelle Schwankungen der Werte vor.

Bei den Schweinen stiegen die Blut- und Plasmawerte (Tabelle 3) infolge der subkutanen Applikation erst nach 4 bzw. 6 Stunden auf das gemessene Maximum und fielen danach erheblich langsamer ab als bei Rindern und Kälbern. In dieser Versuchsgruppe wurden daher auch noch nach 36 Stunden Proben entnommen.

Trotz der gerinnungshemmenden Zusätze zu den entnommenen Blutproben gerann das Schweineblut bei der Entnahme sehr schnell. Daraus erklären sich auch die fehlenden Blutwerte für Schwein 1 und 2 der Messungen 2, 4, 6, und 8 Stunden nach der Applikation.
Die Plasmawerte lagen in jedem Fall über den Blutwerten. Die Differenzen zwischen Blut- und Plasmawerten (Plasmawert - Blutwert), errechnet aus den Durchschnittswerten der einzelnen Versuchsgruppen, sind in nachfolgender Übersicht zusammengefaßt:

Tierart	Differenz in mg%						
	Stunden nach der Applikation						
	2	4	6	8	12	24	36
Rinder	3,76	3,51	2,99	2,88	2,17	1,41	-
Kälber	3,90	2,47	2,79	2,62	2,05	0,76	-
Schweine	5,47	5,83	7,48	7,95	6,32	4,06	2,64

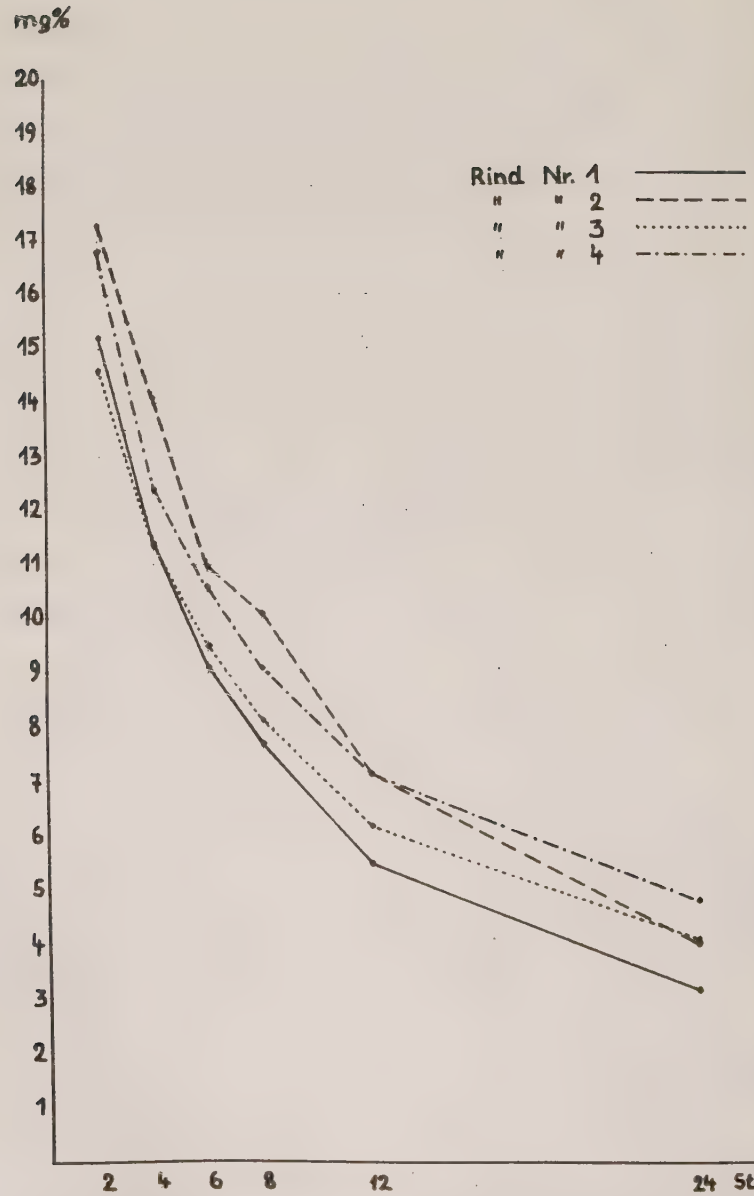
Tabelle 1

Blut- und Plasmawerte der Rinder in mg%

Alter (Jahre)	Gewicht (kg)		Stunden nach der Applikation 2	4	6	8	12	24
4	514	B	15,10	11,41	9,13	7,72	5,49	3,17
		P	19,80	15,30	13,61	10,87	7,82	4,75
6	650	B	17,33	14,11	10,96	10,10	7,15	4,03
		P	23,17	19,31	15,52	13,74	10,89	6,51
12	479	B	14,60	11,36	9,45	8,14	6,21	4,06
		P	18,56	13,86	10,99	10,52	8,17	5,20
9	577	B	16,83	12,38	10,57	9,13	7,25	4,83
		P	20,54	16,83	13,86	13,17	9,90	6,45
7	515	B	17,84	13,19	9,58	8,71	7,35	4,16
		P	21,04	16,58	10,94	10,79	8,98	4,65
7	514	B	18,49	13,91	10,94	9,11	7,72	4,78
		P	21,26	16,95	13,37	11,19	9,60	5,99
8	488	B	15,54	14,38	9,92	7,87	7,00	3,84
		P	17,65	16,46	13,17	10,62	7,97	5,17
rchschnittswerte		B	16,53	12,96	10,08	8,68	6,88	4,12
		P	20,23	16,47	13,07	11,56	9,05	5,53

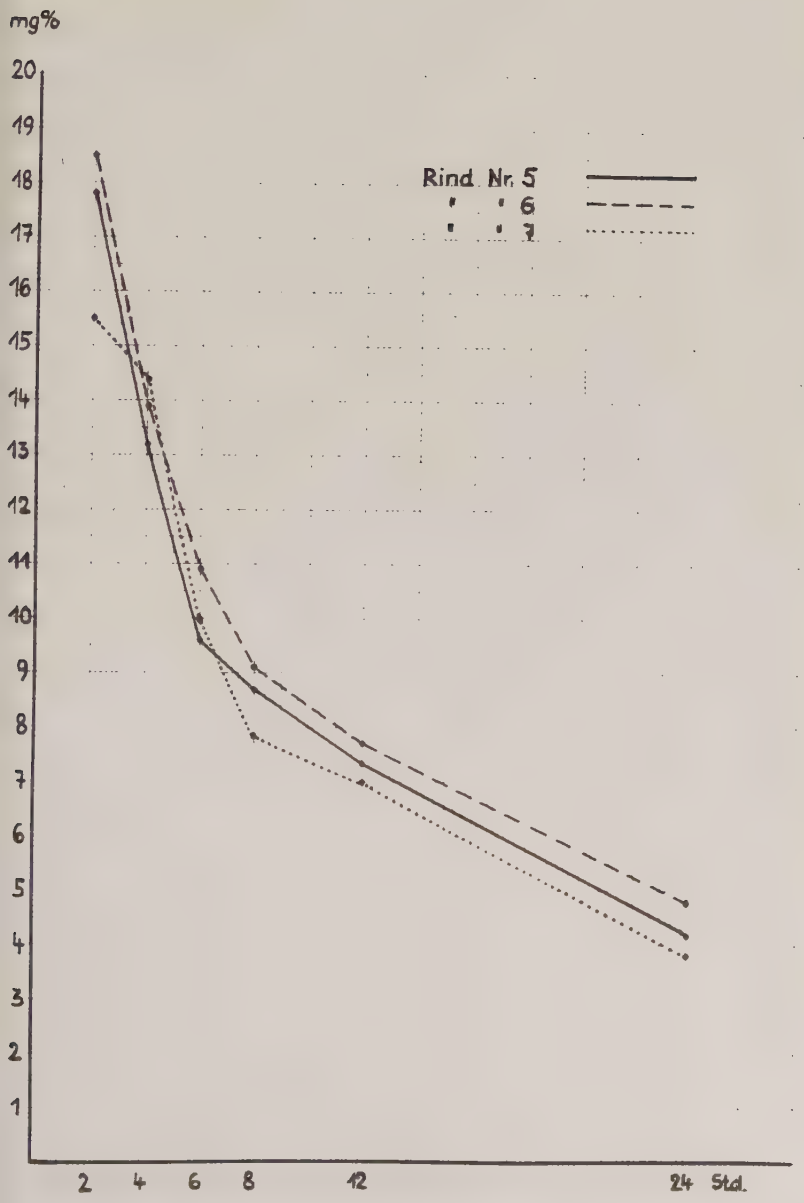
B = Blut
P = Plasma

Abb.2

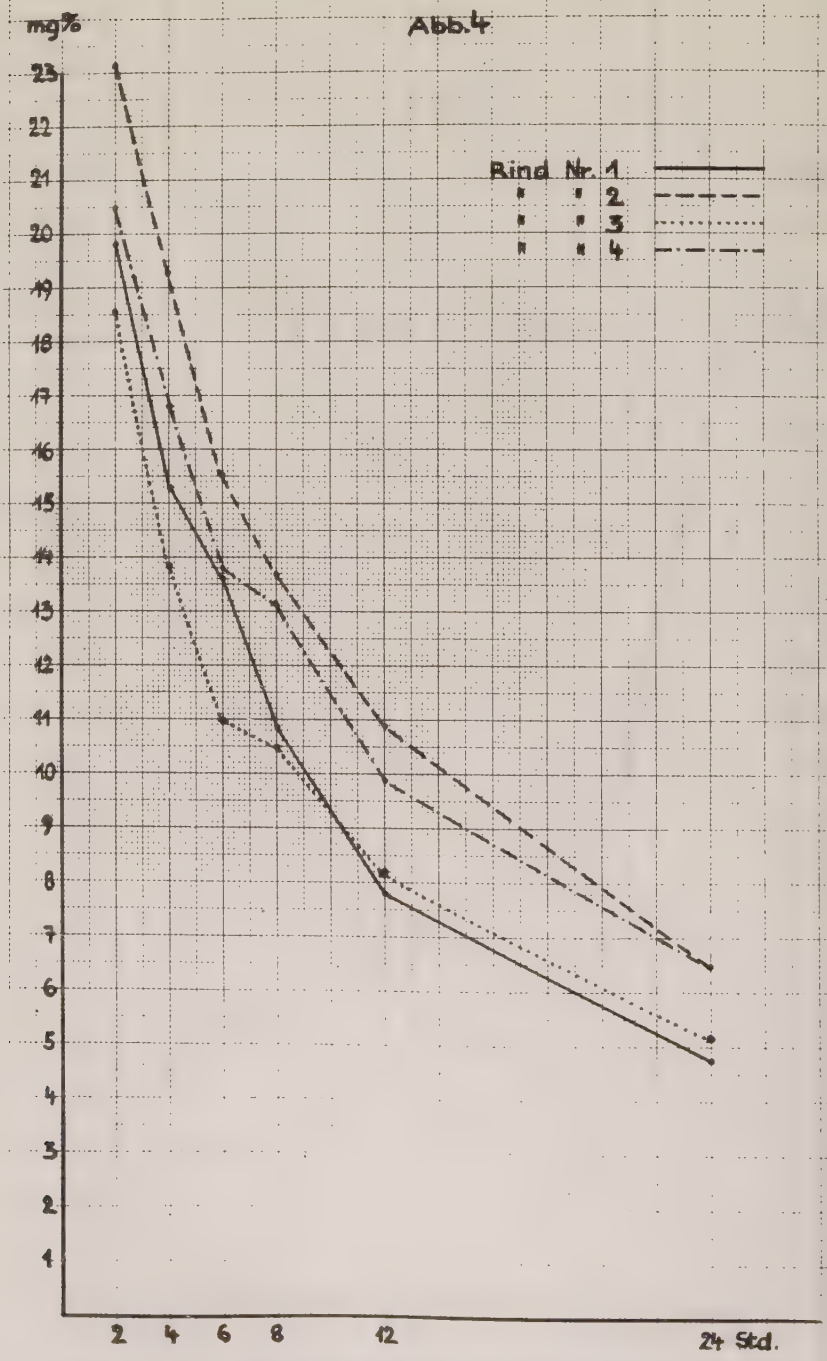


Blutwerte der Vorversuche von Rind Nr. 1-4

Abb. 3

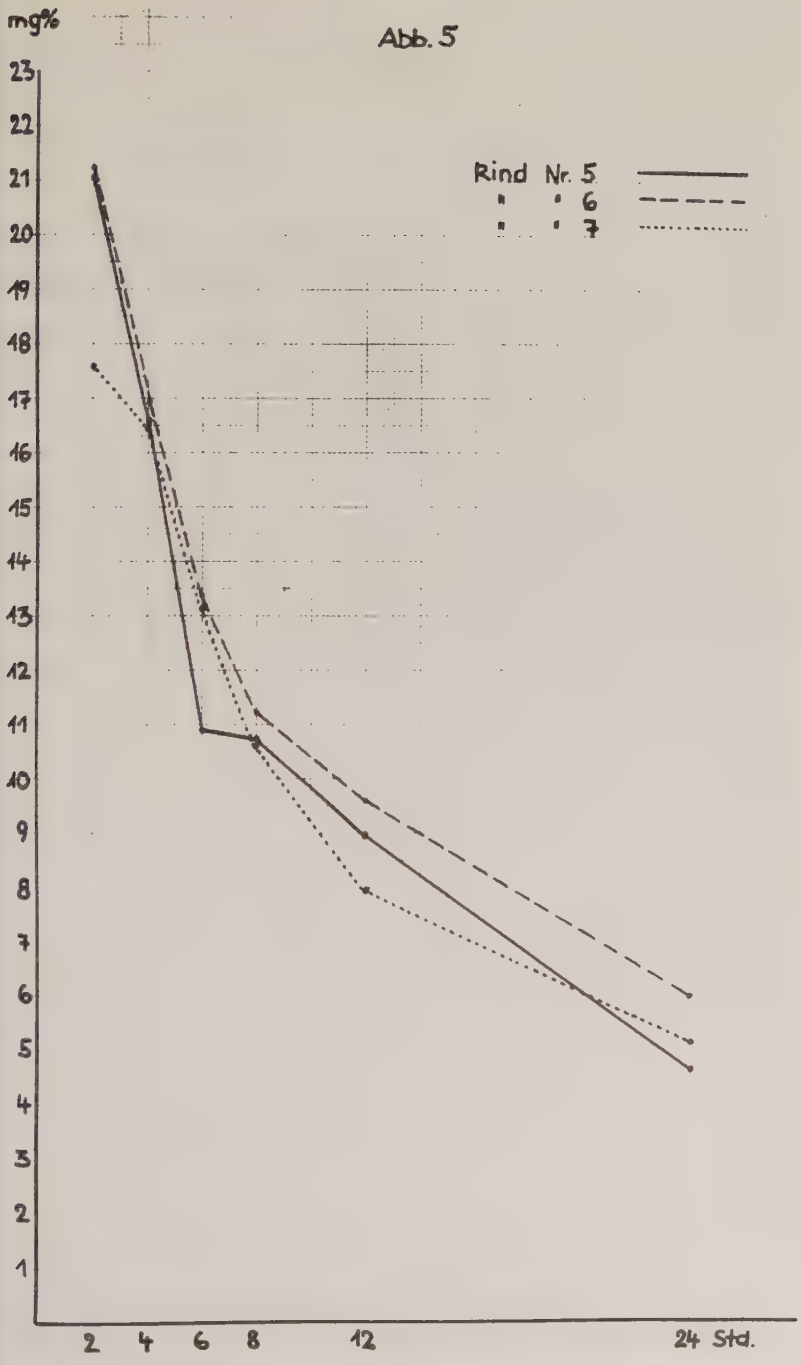


Blutwerte der Vorversuche von Rind Nr. 5-7



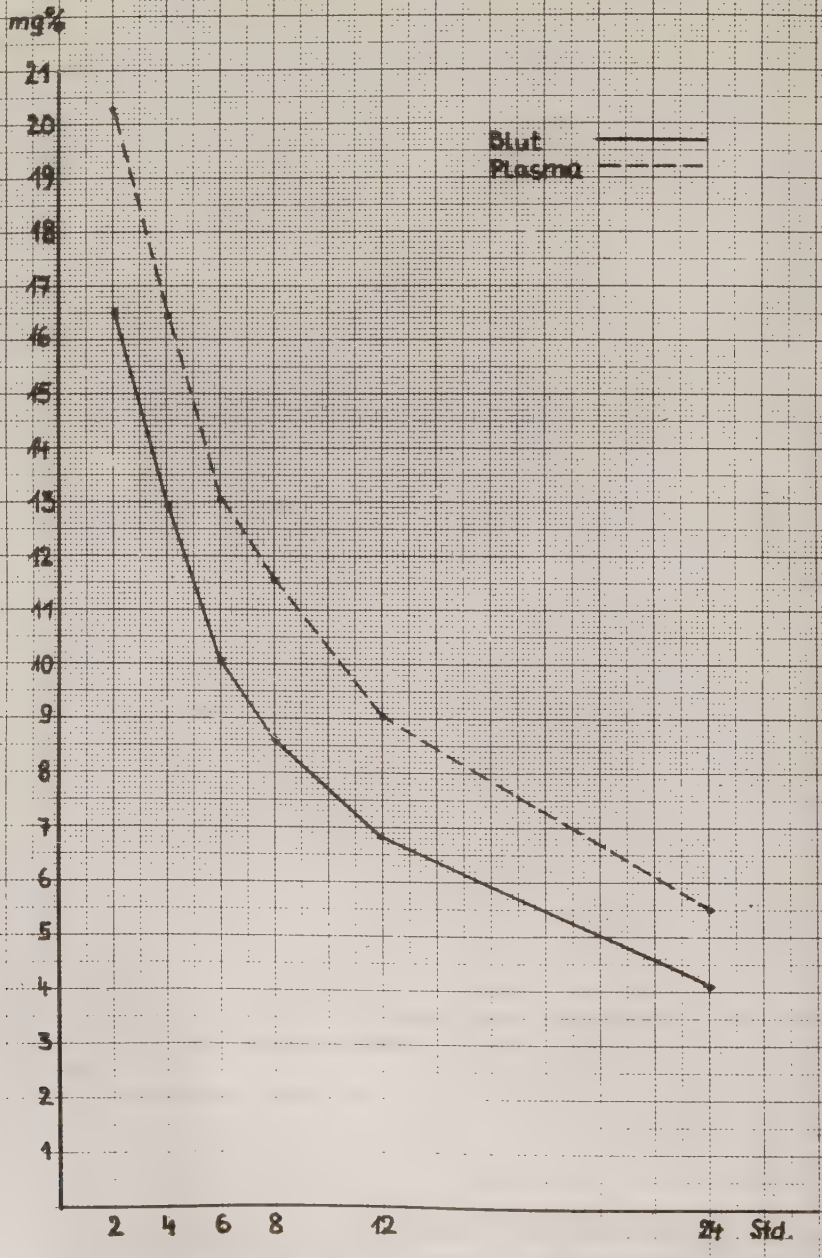
Plasmawerte der Vorversuche von Rind Nr. 1-4

Abb. 5



Plasmawerte der Vorversuche von Rind Nr. 5–7

Abb. 6



Durchschnittswerte der Vorversuche für Blut u. Plasma von Rind

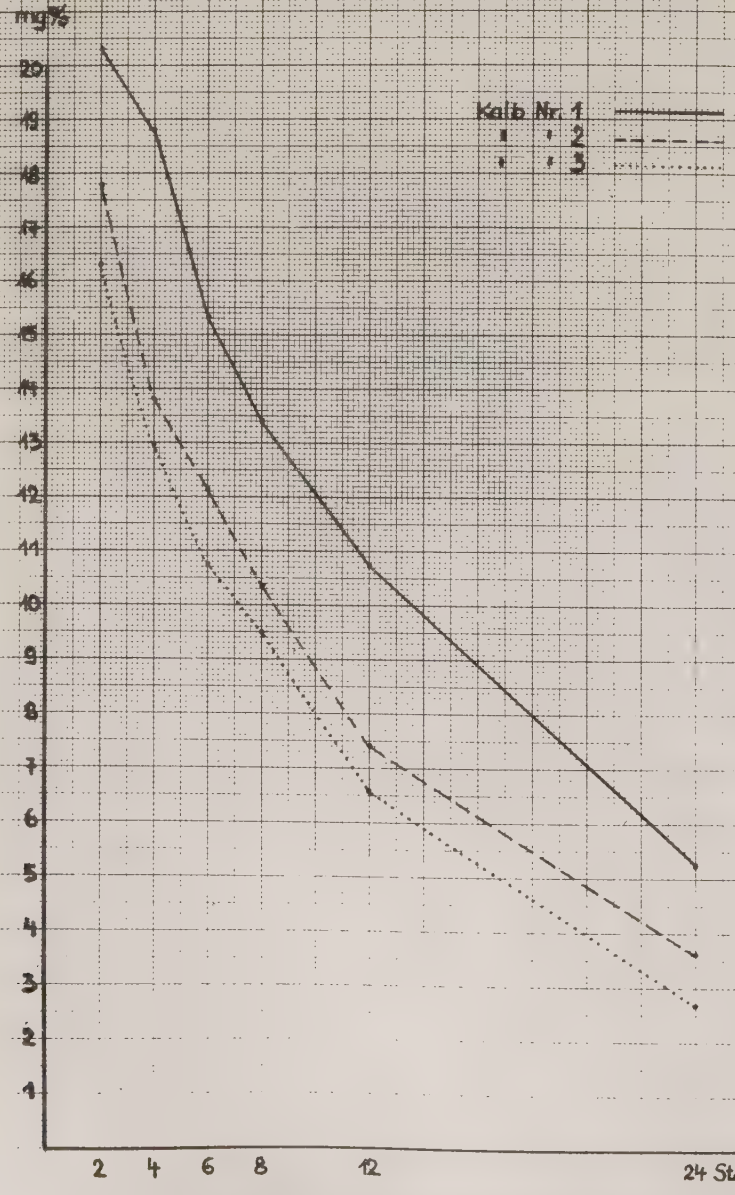
Tabelle 2

Blut- und Plasmawerte der Kälber in mg%

lb	Alter (Wochen)	Gewicht (kg)		Stunden nach der Applikation 2	4	6	8	12	24
	13	108	B	20,30	18,81	15,35	13,44	10,79	5,26
			P	22,65	19,75	17,82	15,11	12,40	6,50
	13	110	B	17,82	13,81	12,15	10,35	7,45	3,65
			P	20,54	16,46	15,02	12,67	9,75	4,38
	13	111	B	16,36	12,99	10,82	9,53	6,63	2,72
			P	19,75	15,84	13,44	12,08	8,54	3,34
	14	130	B	16,21	14,28	13,02	10,59	8,42	4,38
			P	20,05	17,81	15,52	13,56	10,63	5,05
	10	85	B	17,37	13,96	11,00	10,82	7,67	4,01
			P	19,54	16,36	14,48	14,43	9,88	4,48
urchschnittswerte			B	17,61	14,77	12,47	10,95	8,19	3,99
			P	20,51	17,24	15,26	13,57	10,24	4,75

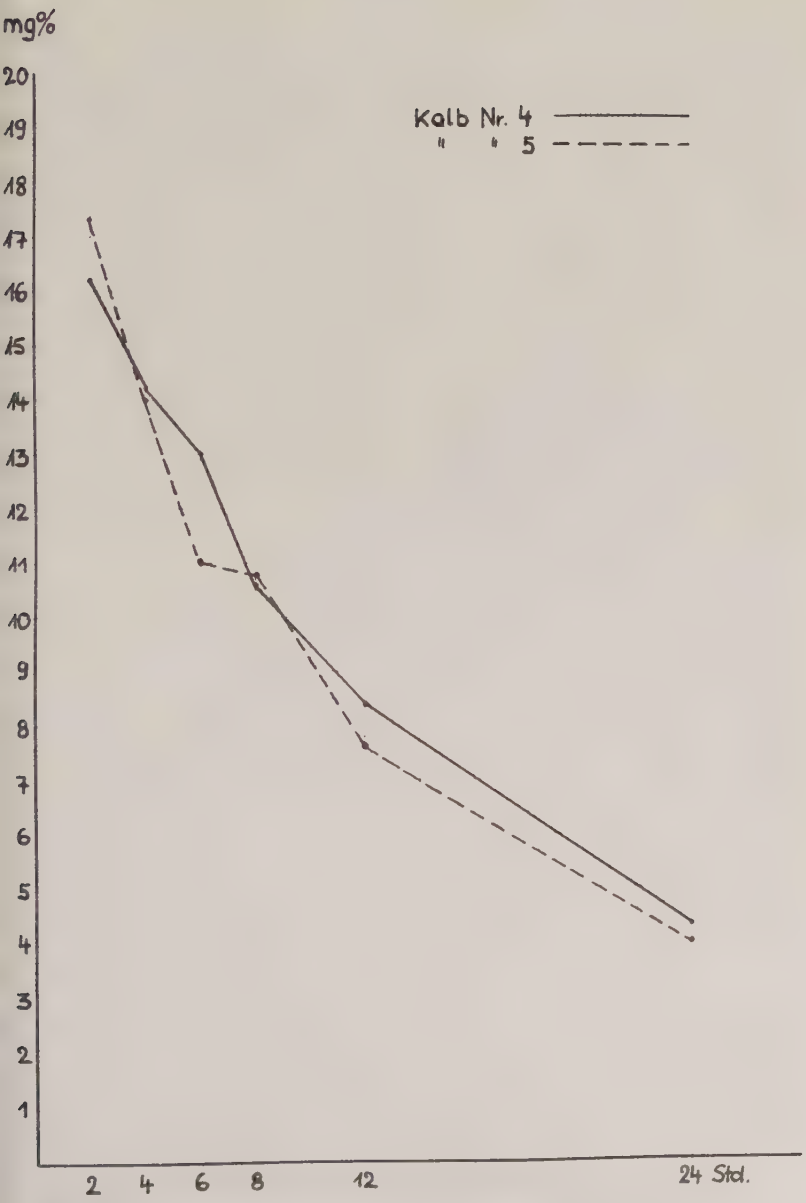
B = Blut
P = Plasma

Abb. 7



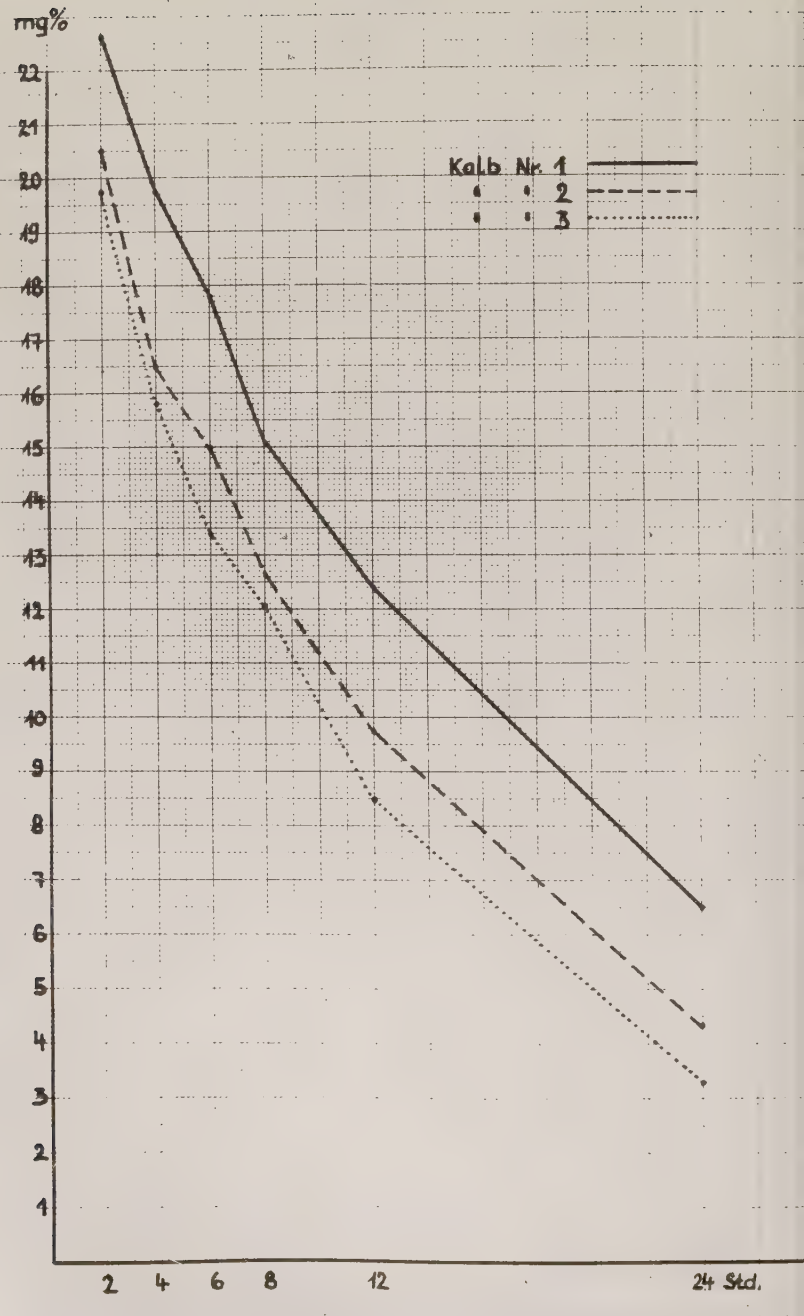
Blutwerte der Vorversuche von Kalb Nr. 1-3

Abb. 8



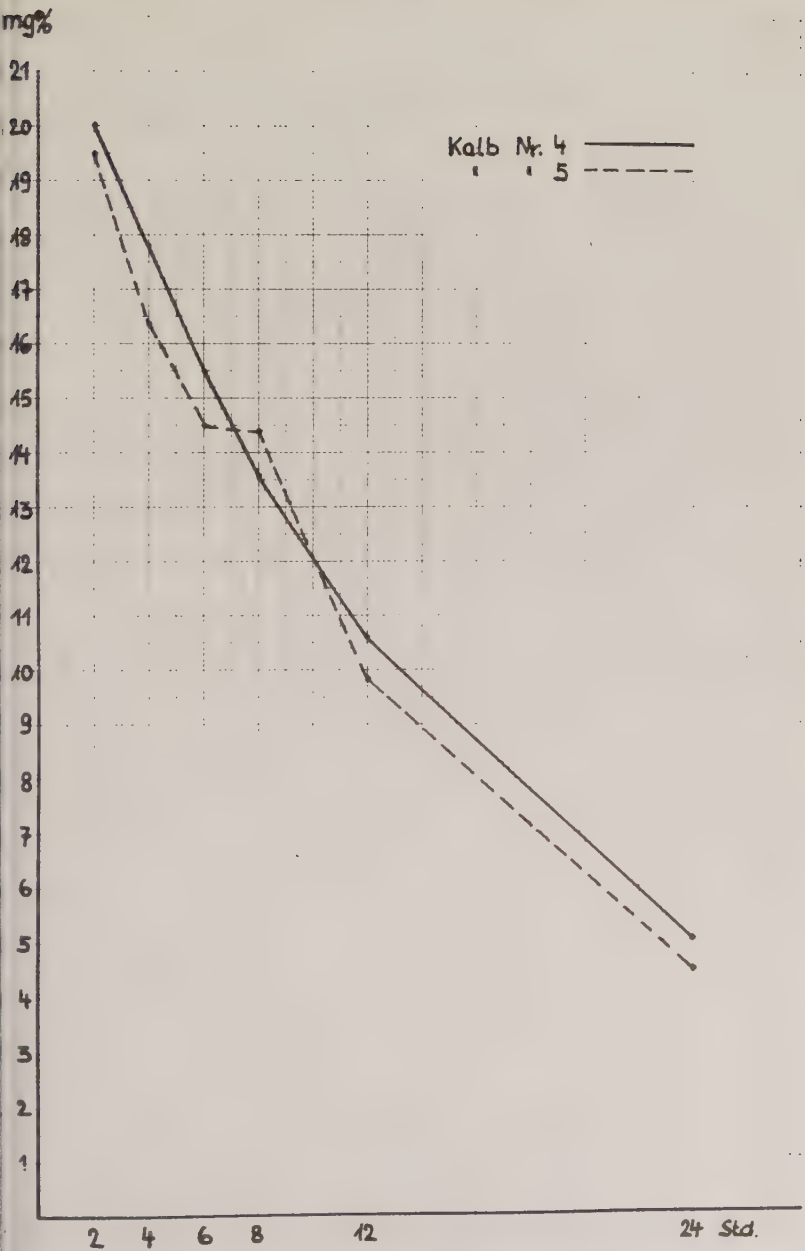
Blutwerte der Vorversuche von Kalb Nr. 4 und 5

Abb. 9



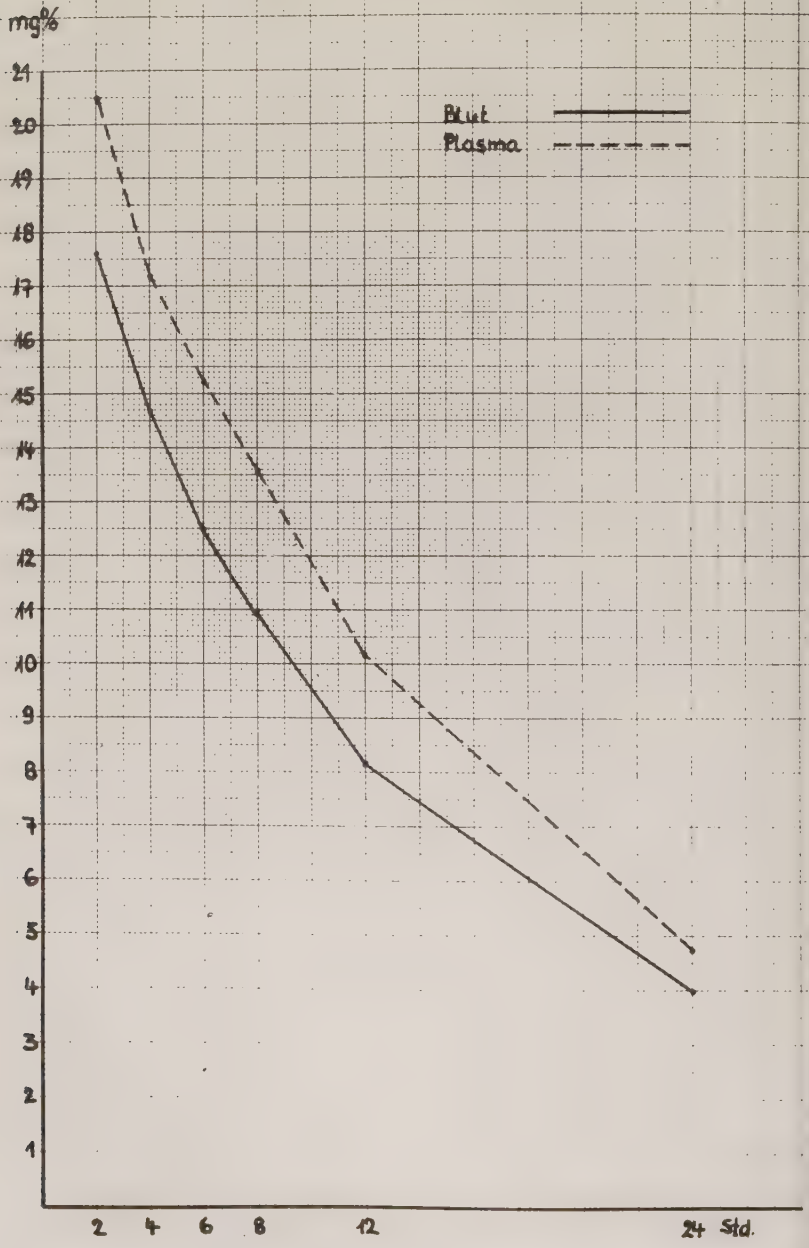
Plasmawerte der Vorversuche von Kalb Nr. 1-3

Abb. 10



Plasmawerte der Vorversuche von Kalb Nr. 4 und 5

Abb. 11



Durchschnittswerte der Vorversuche für Blut u. Plasma von Kalb Nr. 1

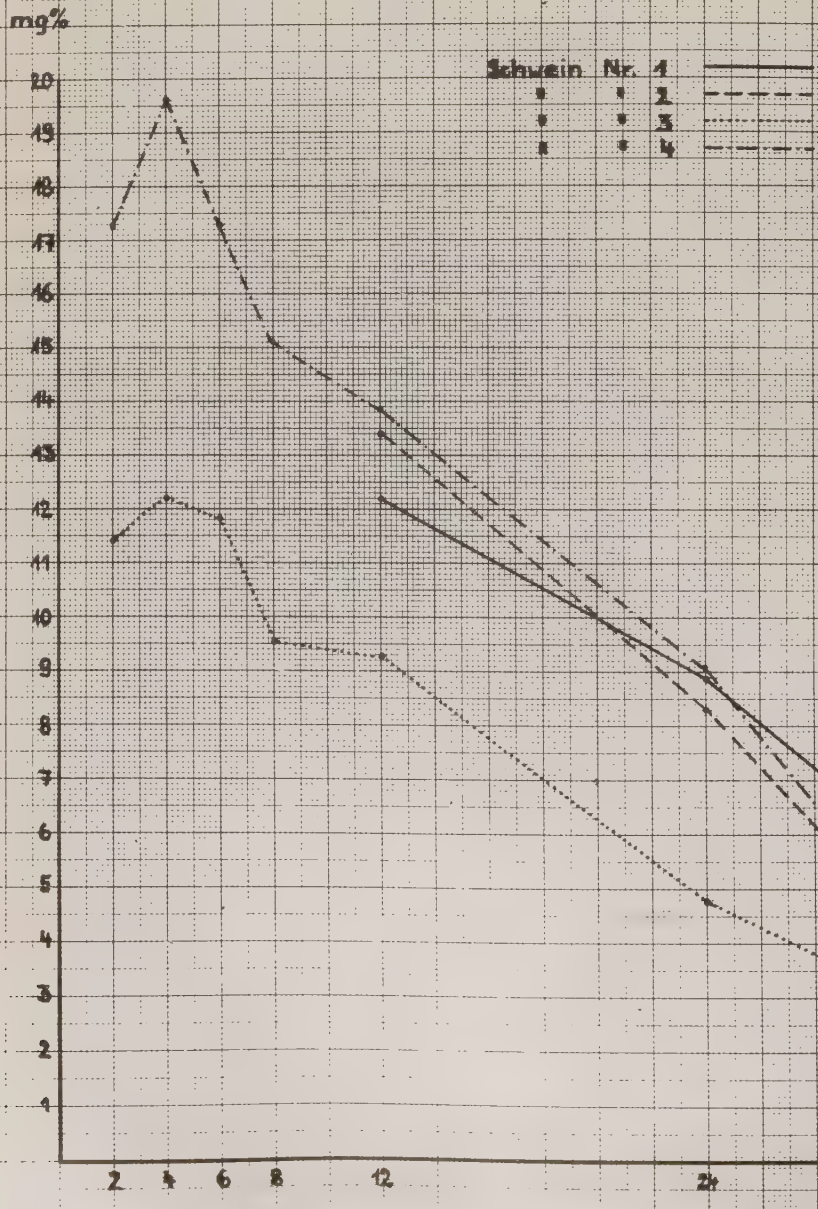
Tabelle 3

Blut- und Plasmawerte der Schweine in mg%

Schwein Nr.	Gewicht (kg)		Stunden nach der Applikation						
			2	4	6	8	12	24	36
1	250	B	-	-	-	-	12,18	8,91	6,37
		P	18,44	20,91	21,29	20,17	19,35	13,86	9,45
2	245	B	-	-	-	-	13,44	8,34	5,14
		P	21,90	24,82	27,72	24,14	22,37	13,79	8,34
3	162	B	11,48	12,23	11,86	9,58	9,34	4,85	3,42
		P	12,60	15,77	15,27	13,98	12,13	7,18	4,75
4	250	B	17,33	19,67	17,33	15,10	13,86	9,06	5,37
		P	24,50	25,62	24,00	22,89	20,30	12,58	8,34
Durchschnittswerte		B	14,91	15,95	14,59	12,34	12,21	7,79	5,08
		P	19,38	21,78	22,07	20,29	18,53	11,85	7,72

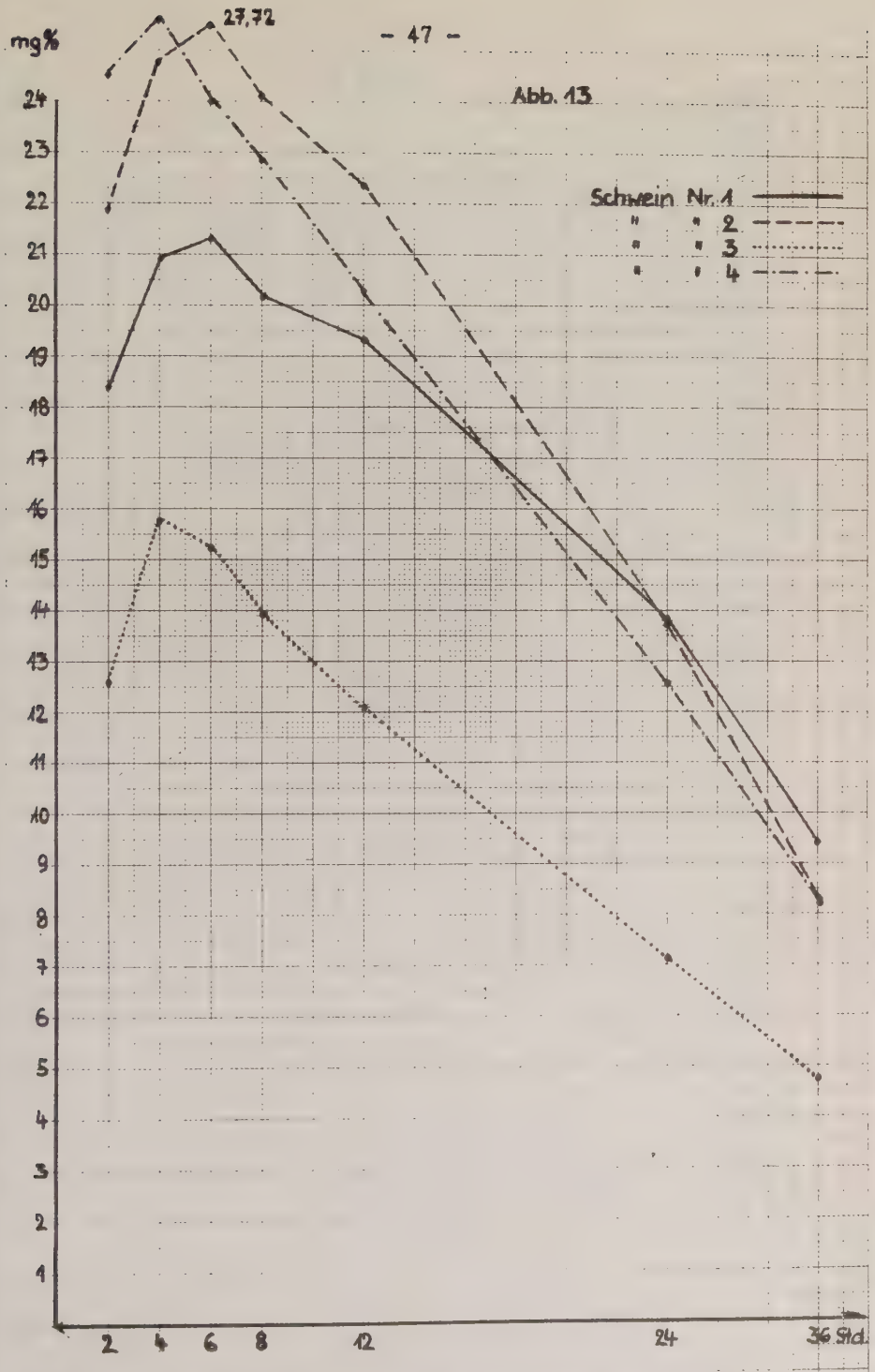
B = Blut
P = Plasma

Abb. 12



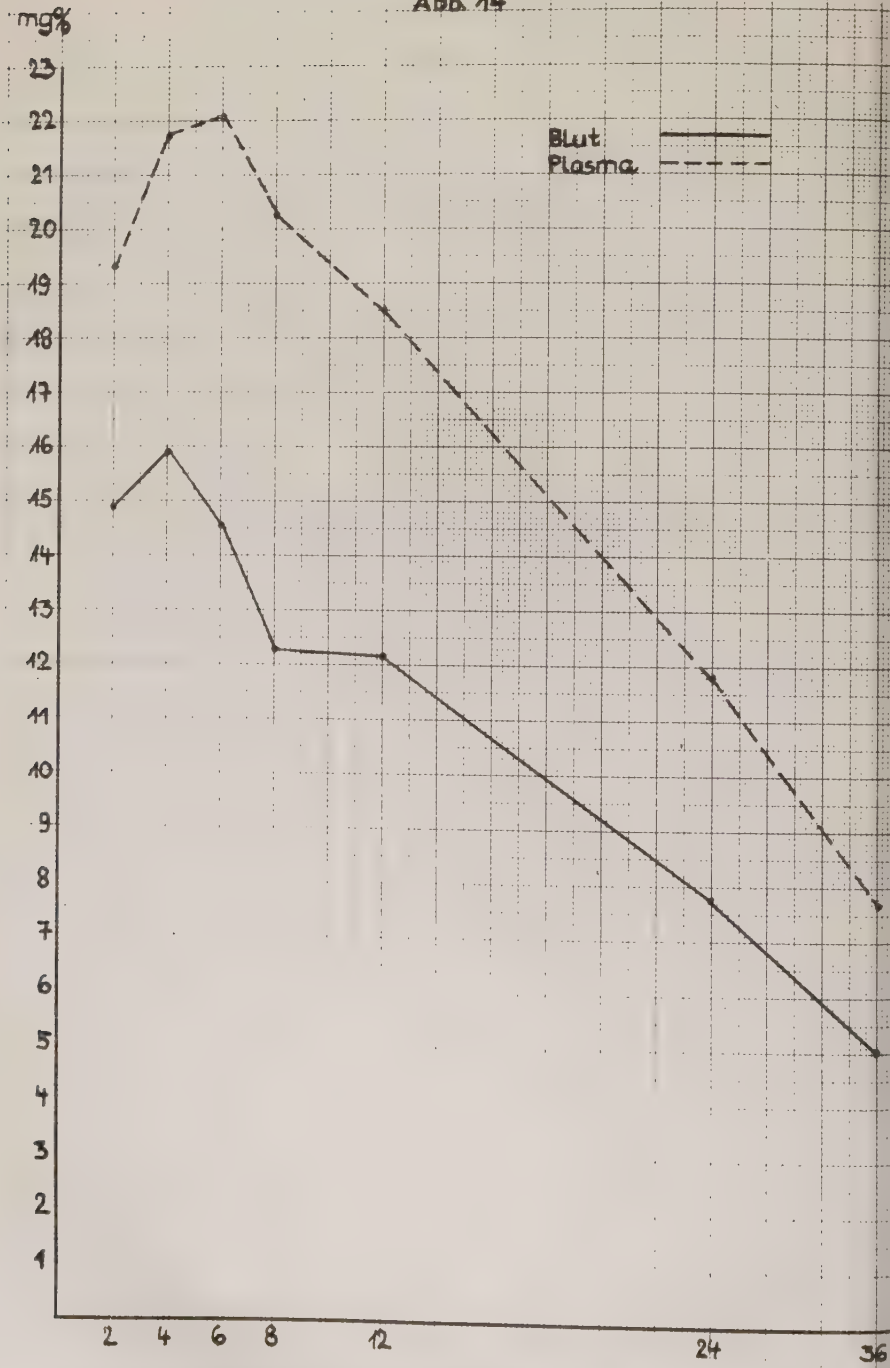
Blutwerte der Vorversuche von Schwein Nr. 1-4

Abb. 13



Plasmawerte der Vorversuche von Schwein Nr. 1-4

Abb. 14



Durchschnittswerte der Vorversuche für Blut u. Plasma von Schwein Nr.

2. Hauptversuche

Bei den Hauptversuchen wurde besonderer Wert darauf gelegt, Proben 24 Stunden, bzw. bei Schweinen 36 Stunden nach der Applikation zu gewinnen und zu untersuchen.

Die einzelnen Ergebnisse der Blut- und Gewebeuntersuchungen sind in den Tabellen 4 bis 7 erfaßt und in den Abbildungen 15 bis 97 graphisch dargestellt. Die Tabellen 4 bis 7 enthalten ebenfalls die Verteilungsquotienten für die einzelnen Organe, errechnet aus den Plasma- und Gewebewerten nach der Gleichung:

$$VQ = \frac{\text{SA-Gehalt im Gewebe}}{\text{SA-Gehalt im Plasma}}$$

Bei den Tabellen und Abbildungen sind folgende Abkürzungen verwendet worden:

DS = Durchschnittswert
VQ = Verteilungsquotient
Bl = Blut
Pl = Plasma
Ni = Niere
Le = Leber
He = Herz
Mu = Muskel
Lu = Lunge
Eu = Euter
SA-Gehalt = Sulfonamidgehalt
SA-Best. = Sulfonamidbestimmung
MA = Mittlere Abweichung

Aus den Tabellen 4 und 5 ist zu entnehmen, daß die durchschnittlichen Anfangswerte (2 Stunden) für Blut bei Rindern und Kälbern mit 20, 79 mg% bzw. 16,10 mg%, ebenso wie die Plasmawerte mit 22,79 mg% bzw. 19,19 mg% im wesentlichen den bei den Vorversuchen ermittelten Werten (Tabelle 1 und 2) entsprechen.

Auch die nach 24 Stunden gemessenen Endwerte, die für Blut bei Rindern und Kälbern 3,78 mg% bzw. 4,33 mg% und für Plasma 4,91 mg% bzw. 5,62 mg% betragen, stimmen weitgehend mit den aus den Tabellen 1 und 2 ersichtlichen Werten der Vorversuche überein.

Bei den Schweinen konnten in den Hauptversuchen noch häufiger als in den Vorversuchen die Blutwerte nicht bestimmt werden, da das Blut bis zum Beginn der Untersuchungen geronnen war. Bei Errechnung der Durchschnittswerte ergaben sich nach 4 und 8 Stunden mit 23,48 mg% und 26,46 mg% zwei Gipfelpunkte, während der Durchschnittswert für 6 Stunden nur bei 22,59 mg% liegt. In Übereinstimmung mit den Vorversuchen liegen auch bei den Hauptversuchen die Plasmawerte nach 24 Stunden mit durchschnittlich 14,32 mg% noch sehr hoch. Deshalb wurden ebenfalls nach 36 Stunden nach Sulfonamidapplikation Proben untersucht. Die Durchschnittswerte für Blut und Plasma gleichen mit 5,57 mg% bzw. 8,67 mg% denen der Vorversuche (5,08 mg% bzw. 7,72 mg%).

Im Gegensatz zu den Schweinen wurden bei den Ferkeln die Maximalwerte im Plasma mit durchschnittlich 19,66 mg% schon bei der ersten Probenentnahme nach zwei Stunden gemessen. Bei kontinuierlichem Abfall lagen die Durchschnittswerte für Plasma nach 24 Stunden mit 5,58 mg% etwa gleich hoch wie bei den Rindern und Kälbern.

Es wurde daher auf weitere Probenentnahmen nach 36 Stunden verzichtet. Blutwerte konnten bei den Ferkeln in den meisten Fällen nicht bestimmt werden, da auch hier, wie bei den Schweinen, das Blut bis zu Beginn der Untersuchung geronnen war.

Die Höhe des Sulfonamidgehaltes in den verschiedenen Organen war sehr unterschiedlich und wies am häufigsten einen Abfall in der Reihenfolge: Niere, Leber, Lunge, Herz, Muskulatur auf. Das Verhältnis der Gewebe- zu den Plasmawerten kommt am deutlichsten zum Ausdruck nach der Berechnung der Verteilungsquotienten (Tabelle 4-7).

Berechnet man innerhalb der vier Versuchsgruppen die Summen aus den durchschnittlichen Verteilungsquotienten aller Gewebe für die einzelnen Entnahmezeiten, so wird ersichtlich, daß die Verteilungsquotienten zu der ersten Probenentnahmezeit nach zwei Stunden relativ höher liegen als nach 24 Stunden oder für Schweine nach 36 Stunden. Daraus geht hervor, daß der Sulfonamidgehalt in den Geweben etwas schneller absinkt als in den entsprechenden Plasmaproben. Am deutlichsten wird dies bei den Rindern und Schweinen, weniger deutlich bei Kälbern und Ferkeln.

Bei allen untersuchten Proben lagen die Gewebewerte niedriger als die entsprechenden Plasmawerte.

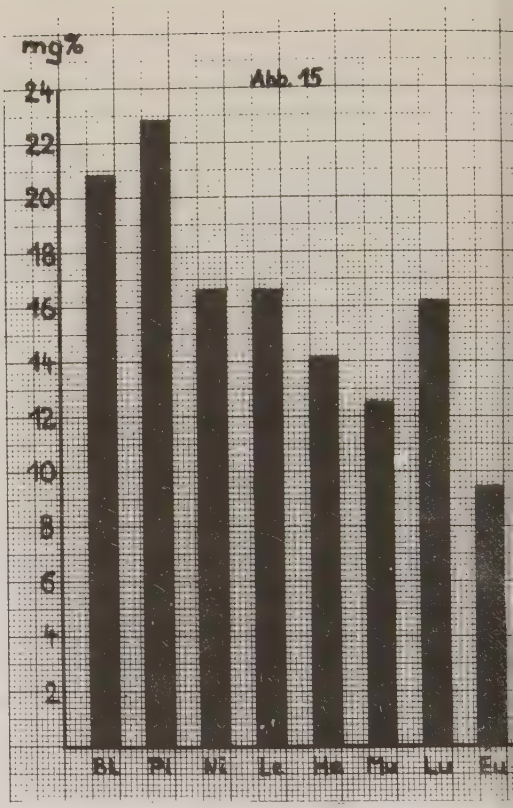
a) RINDER

Rind 8

Alter: 8 Jahre
Gewicht: 472 kg
SA-Best. 2 Std. p. appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	20,79
Plasma	22,79
Niere	16,58
Leber	16,63
Herz	14,11
Muskel	12,47
Lunge	16,16
Euter	9,37

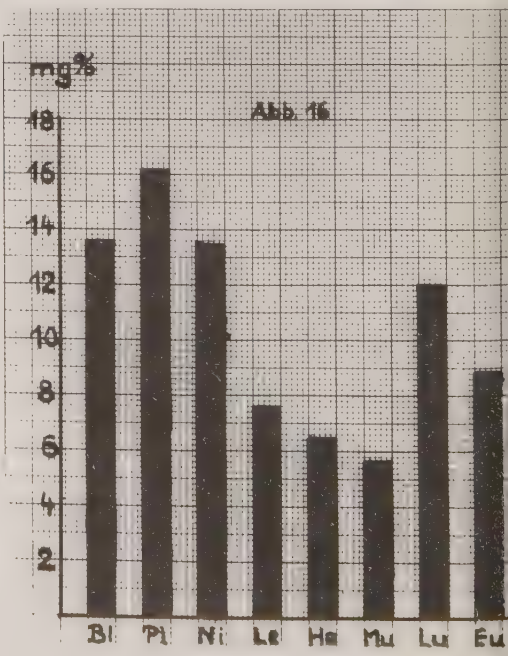


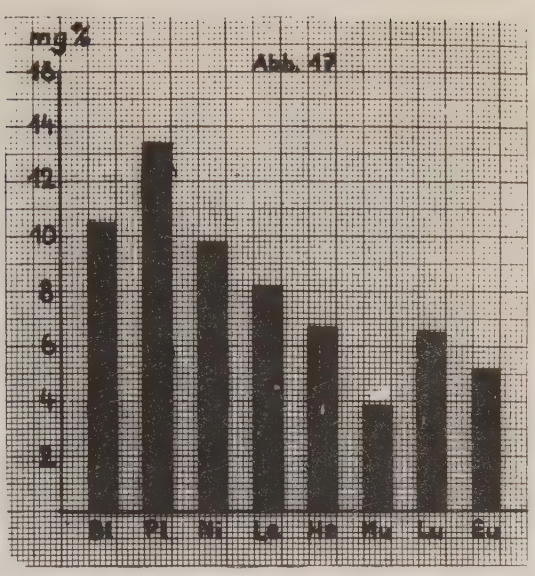
Rind 9

Alter: 4 Jahre
Gewicht: 440 kg
SA-Best. 4 Std. p. appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	13,64
Plasma	16,24
Niere	13,50
Leber	7,62
Herz	6,54
Muskel	5,74
Lunge	12,03
Euter	8,87



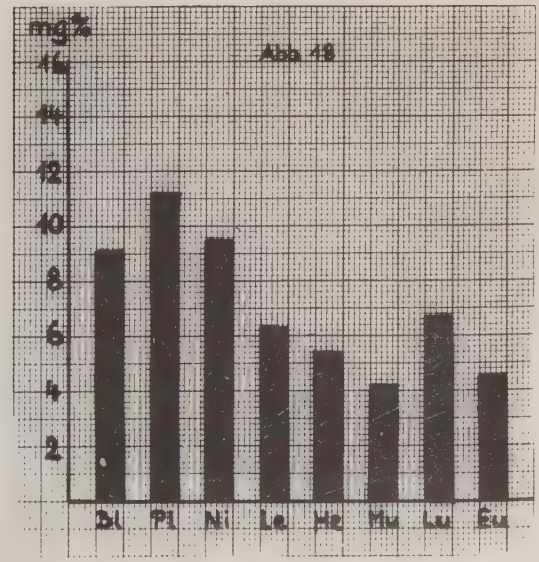


Rind 10

Alter: 8 Jahre
Gewicht: 560 kg
SA-Best. 6 Std. p. appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	10,54
Plasma	13,37
Niere	9,82
Leber	8,23
Herz	6,68
Muskel	3,80
Lunge	6,54
Euter	5,24



Rind 11

Alter: 7 Jahre
Gewicht: 514 kg
SA-Best. 8 Std. p. appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	9,08
Plasma	11,21
Niere	9,54
Leber	6,35
Herz	5,41
Muskel	4,24
Lunge	6,68
Euter	4,52

Rind 12

Alter: 8 Jahre
Gewicht: 557 kg
SA-Best. 12 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	7,15
Plasma	8,59
Niere	8,23
Leber	3,02
Herz	3,80
Muskel	1,83
Lunge	2,49
Euter	3,94

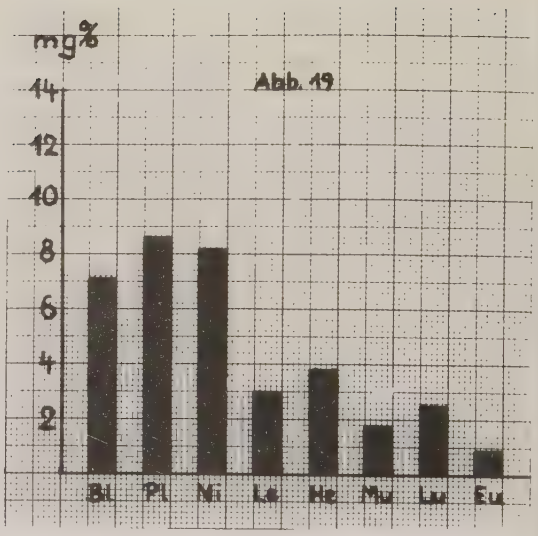


Abb. 19

Rind 13

Alter: 6 Jahre
Gewicht: 539 kg
SA-Best. 12 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	6,36
Plasma	9,03
Niere	6,82
Leber	2,49
Herz	4,13
Muskel	1,83
Lunge	2,86
Euter	2,63

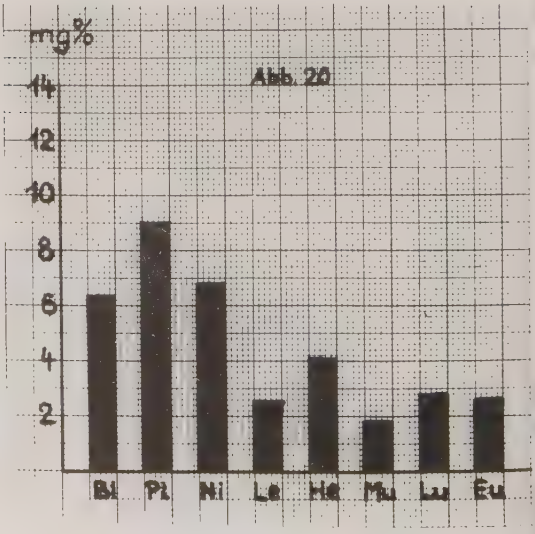


Abb. 20

Rind 14

Alter: 8 Jahre
Gewicht: 488 kg
SA-Best. 12 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	7,00
Plasma	7,99
Niere	4,77
Leber	4,41
Herz	2,49
Muskel	1,50
Lunge	3,41
Euter	2,94

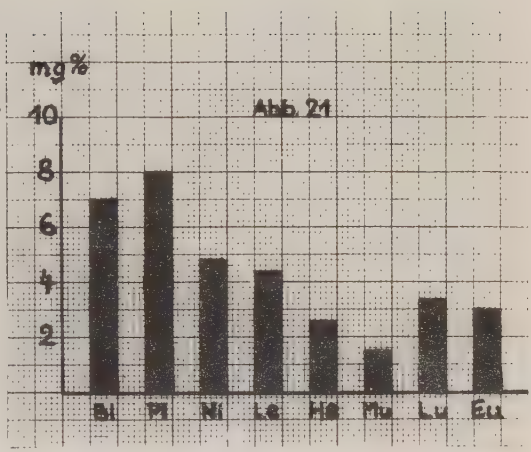


Abb. 21

Rind 15

Alter: 6 Jahre
Gewicht: 545 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	3,24
Plasma	4,03
Niere	2,86
Leber	2,38
Herz	1,39
Muskel	0,78
Lunge	1,88
Euter	0,36

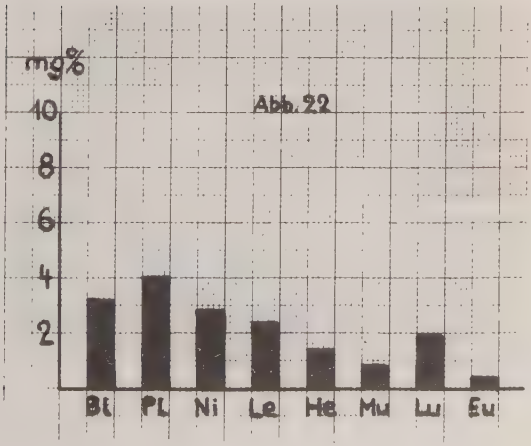


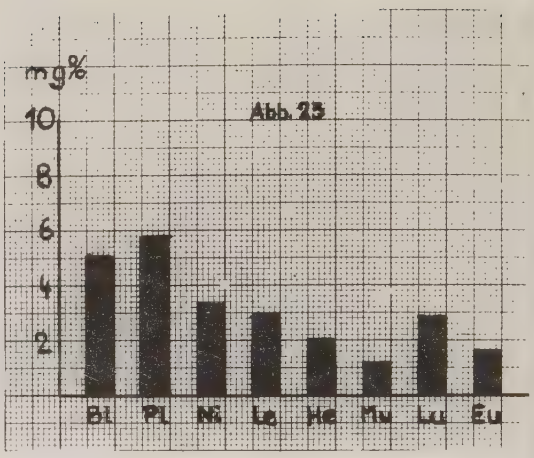
Abb. 22

Rind 16

Alter: 7 Jahre
Gewicht: 549 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	5,07
Plasma	5,84
Niere	3,27
Leber	3,02
Herz	2,05
Muskel	1,16
Lunge	2,86
Euter	1,64

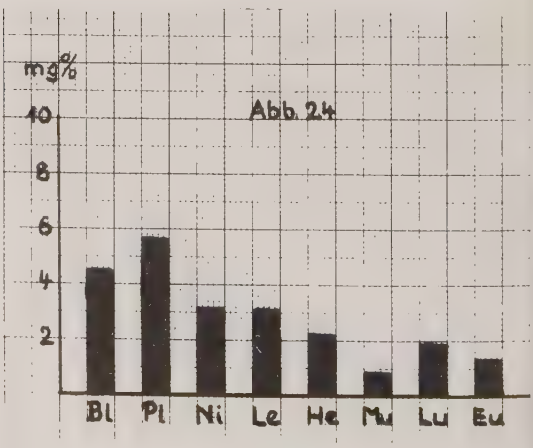


Rind 17

Alter: 8 Jahre
Gewicht: 543 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	4,55
Plasma	5,72
Niere	3,13
Leber	3,13
Herz	2,16
Muskel	0,78
Lunge	1,88
Euter	1,33



ind 18

Alter: 12 Jahre
Gewicht: 538 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

ulfonamidgehalt in mg%:

lut	4,88
lasma	5,84
iere	3,74
eber	2,91
erz	1,58
uskel	1,14
unge	1,55
uter	1,61

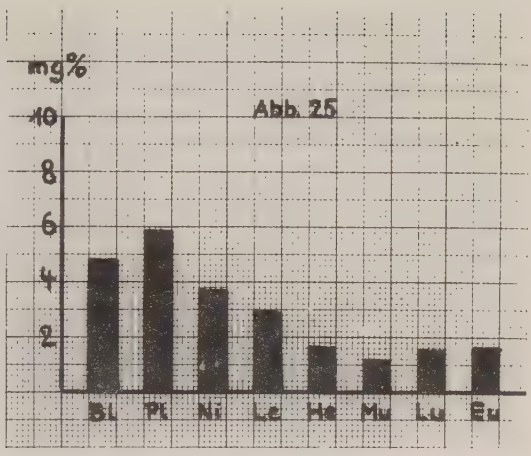


Abb 25

ind 19

Alter: 7 Jahre
Gewicht: 550 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

ulfonamidgehalt in mg%:

lut	3,89
lasma	4,90
iere	2,74
eber	2,33
erz	1,44
uskel	0,94
unge	2,08
uter	2,05

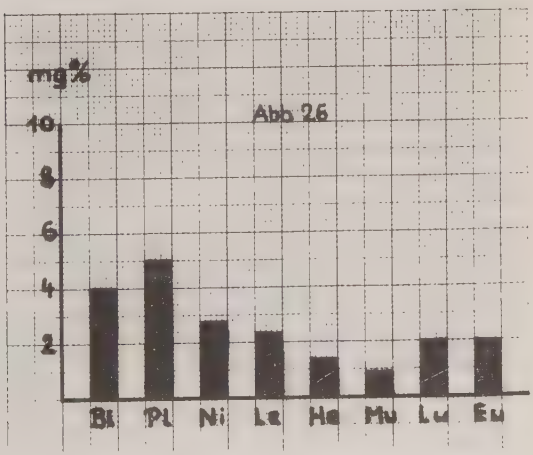


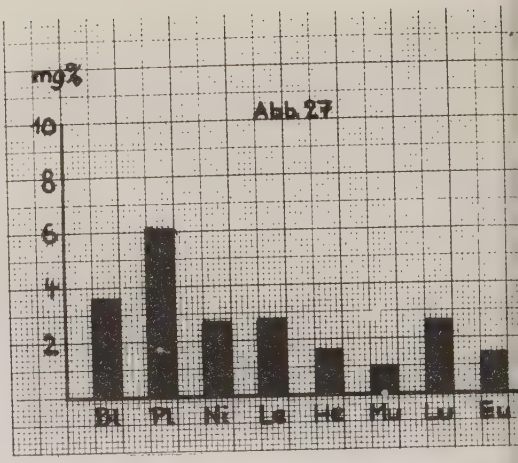
Abb 26

Rind 20

Alter: 8 Jahre
Gewicht: 532 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	3,56
Plasma	6,11
Niere	2,66
Leber	2,72
Herz	1,64
Muskel	0,97
Lunge	2,58
Euter	1,41

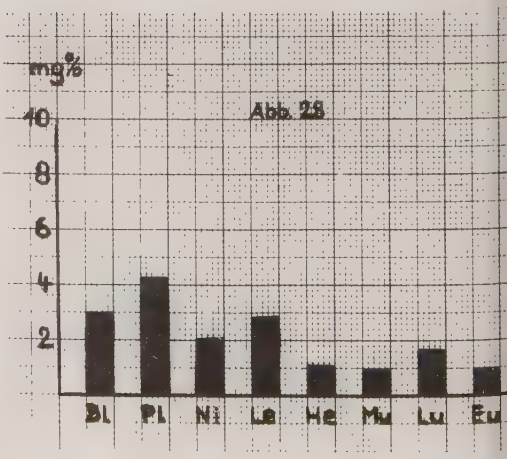


Rind 21

Alter: 6 Jahre
Gewicht: 544 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	2,97
Plasma	4,21
Niere	2,00
Leber	2,80
Herz	1,11
Muskel	0,55
Lunge	1,72
Euter	0,94

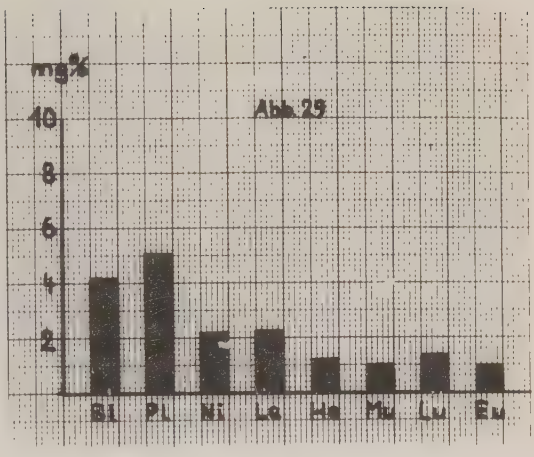


Rind 22

Alter: 5 Jahre
Gewicht: 578 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	4,28
Plasma	5,12
Niere	2,19
Leber	2,30
Herz	1,16
Muskel	1,00
Lunge	1,41
Euter	0,97

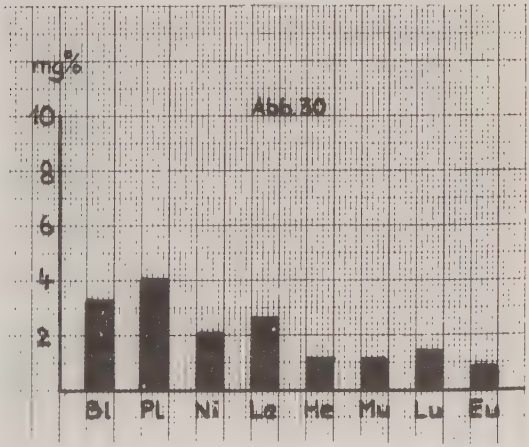


Rind 23

Alter: 7 Jahre
Gewicht: 485 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	3,32
Plasma	4,08
Niere	2,13
Leber	2,61
Herz	1,11
Muskel	1,05
Lunge	1,44
Euter	0,75



Rind 24

Alter: 6 Jahre
Gewicht: 612 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	3,61
Plasma	4,11
Niere	2,55
Leber	2,33
Herz	1,55
Muskel	1,16
Lunge	2,49
Euter	1,22

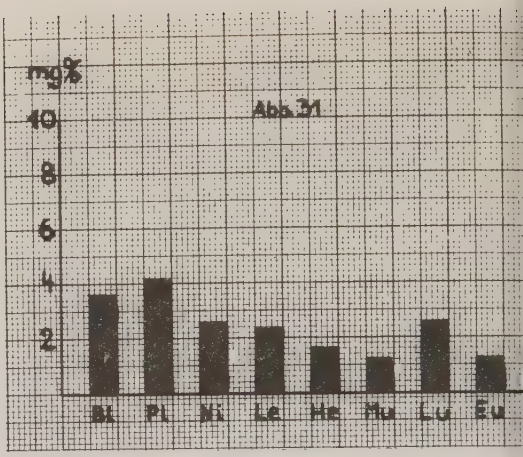


Abb. 31

Rind 25

Alter: 4 Jahre
Gewicht: 505 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	2,67
Plasma	3,90
Niere	2,16
Leber	2,22
Herz	1,30
Muskel	1,25
Lunge	2,11
Euter	1,61

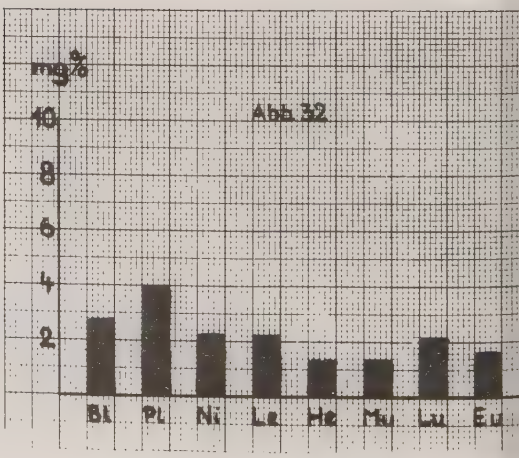


Abb. 32

Rind 26

Alter: 5 Jahre
Gewicht: 550 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	3,34
Plasma	5,08
Niere	2,94
Leber	2,08
Herz	1,22
Muskel	1,11
Lunge	1,94
Euter	1,16

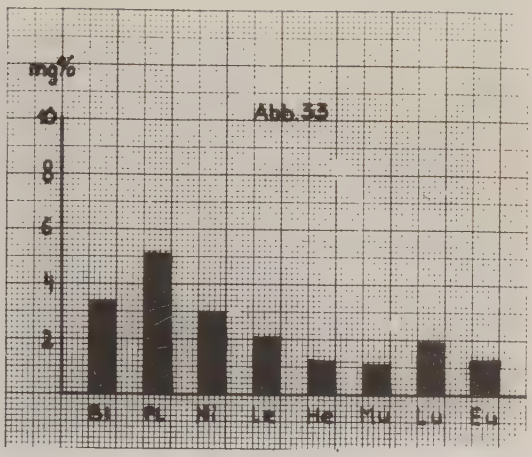


Abb.33

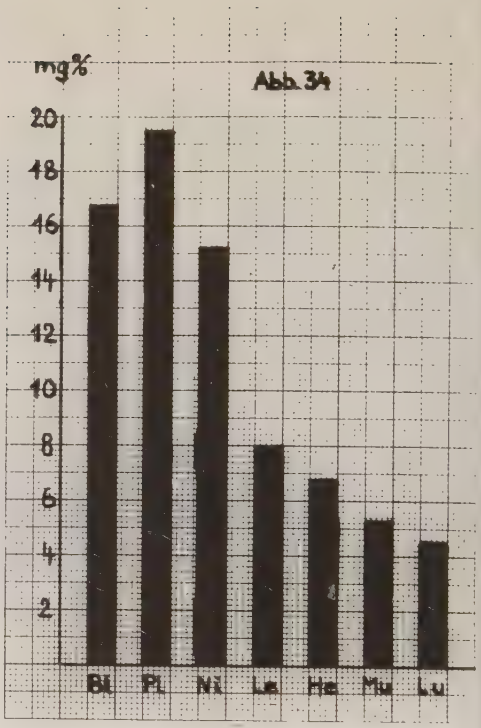
b) KÄLBER

Kalb 6

Alter: 12 Wochen
Gewicht: 95 kg
SA-Best. 2 Std. p. appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	16,70
Plasma	19,45
Niere	15,22
Leber	7,93
Herz	6,76
Muskel	5,27
Lunge	4,47

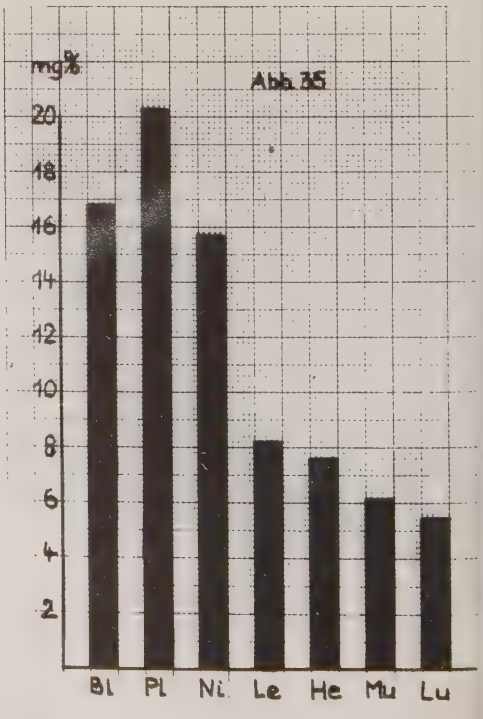


Kalb 7

Alter: 12 Wochen
Gewicht: 100 kg
SA-Best. 2 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	16,75
Plasma	20,27
Niere	15,68
Leber	8,18
Herz	7,57
Muskel	6,13
Lunge	5,43



Kalb 8

Alter: 6 Wochen
Gewicht: 65 kg
SA-Best. 2 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	14,85
Plasma	17,87
Niere	12,75
Leber	7,90
Herz	7,43
Muskel	5,13
Lunge	4,52

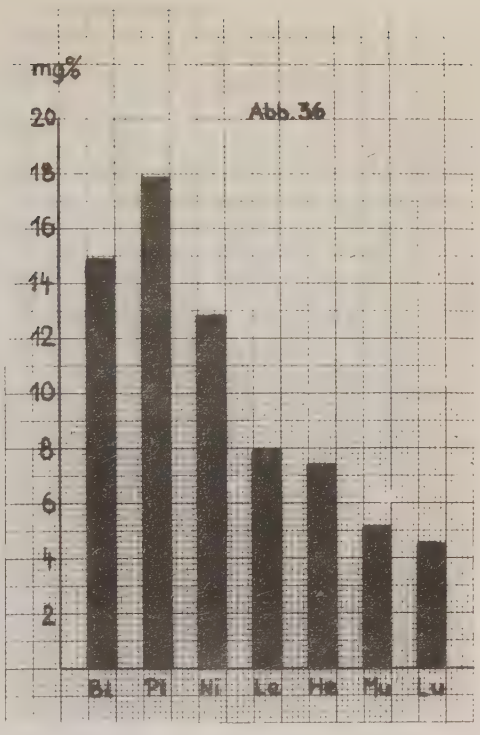


Abb. 36

Kalb 9

Alter: 14 Wochen
Gewicht: 127 kg
SA-Best. 4 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	17,03
Plasma	18,24
Niere	11,64
Leber	8,87
Herz	7,18
Muskel	5,44
Lunge	5,93

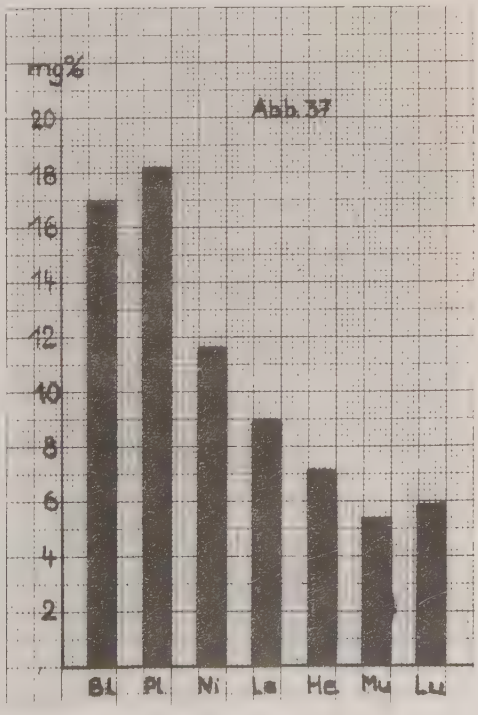


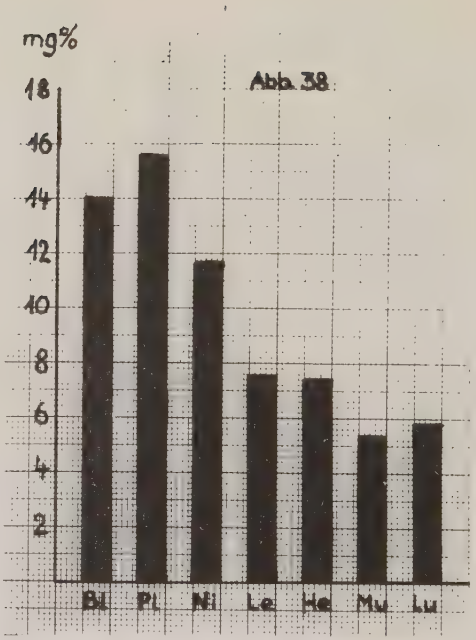
Abb. 37

Kalb 10

Alter: 13 Wochen
Gewicht: 112 kg
SA-Best. 4 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	13,98
Plasma	17,57
Niere	11,70
Leber	7,48
Herz	7,37
Muskel	5,32
Lunge	5,82

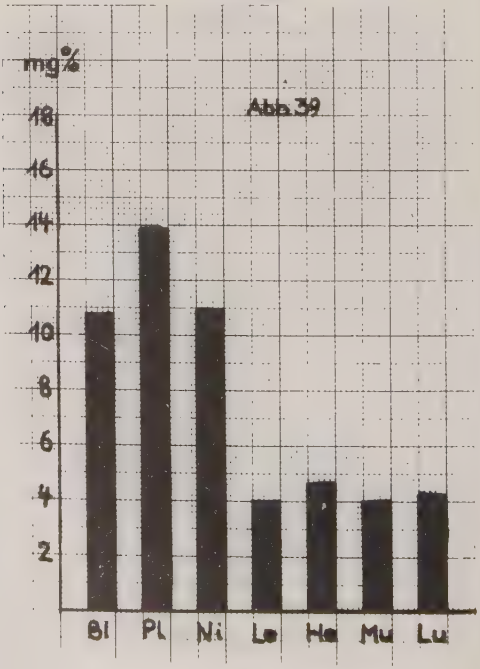


Kalb 11

Alter: 14 Wochen
Gewicht: 129 kg
SA-Best. 6 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	10,82
Plasma	13,86
Niere	10,92
Leber	3,94
Herz	4,57
Muskel	4,05
Lunge	4,19



Kalb 12

Alter: 12 Wochen
Gewicht: 103 kg
SA-Best. 6 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	9,90
Plasma	13,91
Niere	11,61
Leber	4,63
Herz	4,52
Muskel	3,96
Lunge	3,96

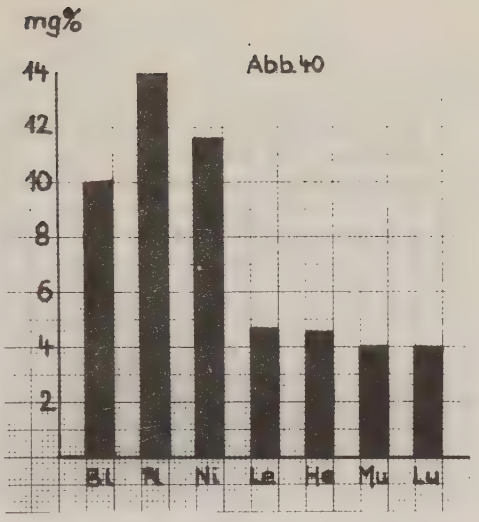


Abb.40

Kalb 13

Alter: 6 Wochen
Gewicht: 55 kg
SA-Best. 8 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	9,38
Plasma	11,56
Niere	5,65
Leber	3,27
Herz	4,44
Muskel	3,24
Lunge	3,22

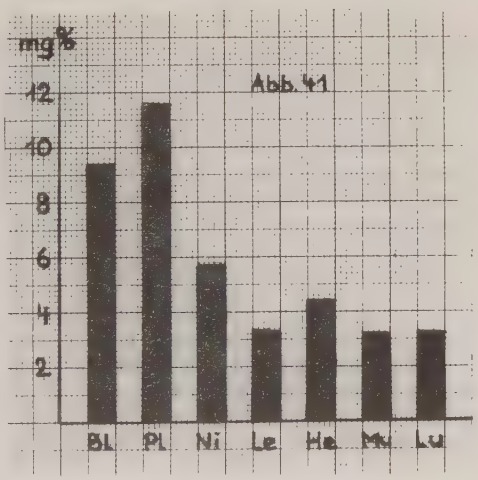


Abb.41

Kalb 14

Alter: 15 Wochen
Gewicht: 130 kg
SA-Best. 8 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	9,65
Plasma	11,98
Niere	9,06
Leber	4,57
Herz	3,94
Muskel	2,25
Lunge	4,10

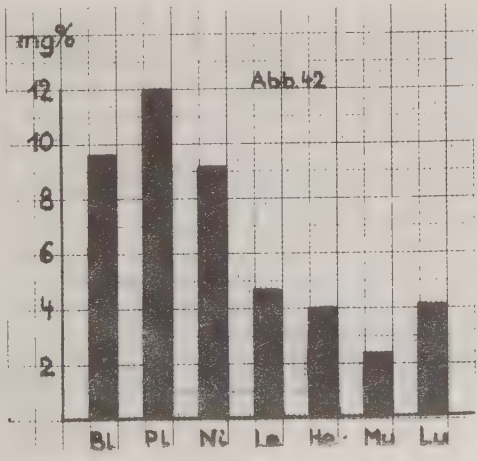


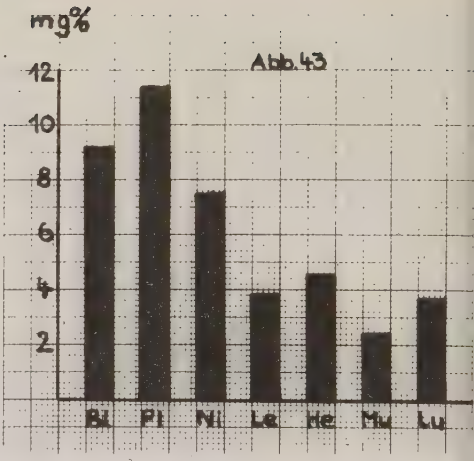
Abb.42

Kalb 15

Alter: 7 Wochen
Gewicht: 70 kg
SA-Best. 12 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	9,22
Plasma	11,41
Niere	7,51
Leber	3,83
Herz	4,49
Muskel	2,36
Lunge	3,66

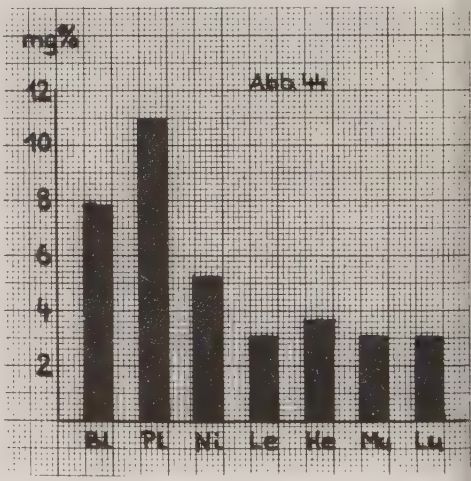


Kalb 16

Alter: 6 Wochen
Gewicht: 72 kg
SA-Best. 12 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	7,82
Plasma	10,99
Niere	5,16
Leber	2,97
Herz	3,58
Muskel	2,99
Lunge	3,05

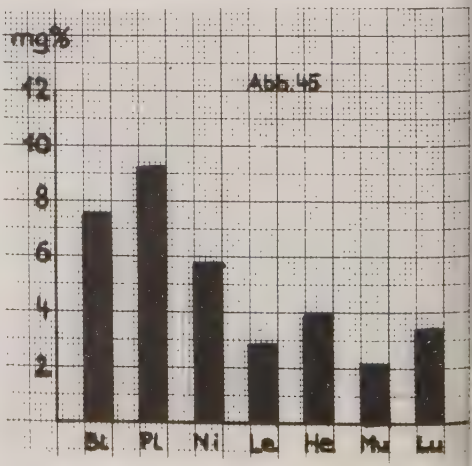


Kalb 17

Alter: 7 Wochen
Gewicht: 70 kg
SA-Best. 12 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	7,52
Plasma	9,18
Niere	5,74
Leber	2,77
Herz	3,88
Muskel	2,02
Lunge	3,41

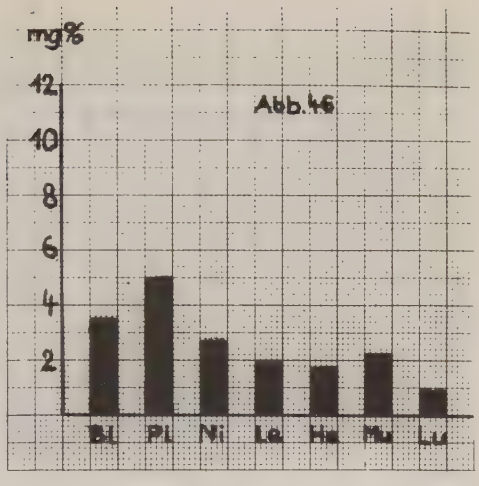


Kalb 18

Alter: 6 Wochen
Gewicht: 69 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	3,54
Plasma	4,95
Niere	2,72
Leber	1,91
Herz	1,66
Muskel	2,16
Lunge	0,91

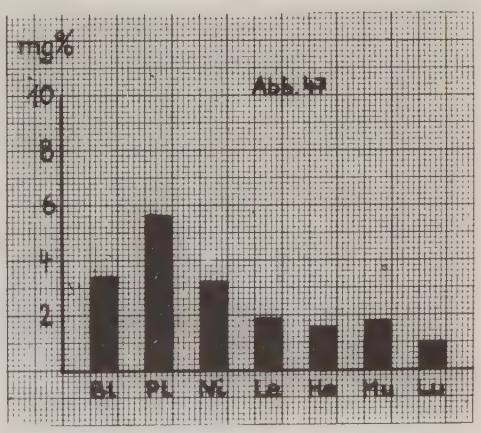


Kalb 19

Alter: 9 Wochen
Gewicht: 85 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	3,37
Plasma	5,57
Niere	3,16
Leber	1,75
Herz	1,52
Muskel	1,66
Lunge	0,94

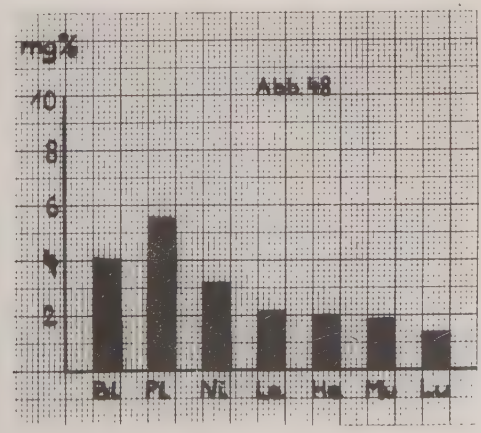


Kalb 20

Alter: 14 Wochen
Gewicht: 122 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	4,03
Plasma	5,45
Niere	3,13
Leber	2,05
Herz	1,88
Muskel	1,83
Lunge	1,23



Kalb 21

Alter: 12 Wochen
Gewicht: 105 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	5,54
Plasma	7,51
Niere	2,74
Leber	2,69
Herz	2,11
Muskel	1,55
Lunge	2,01

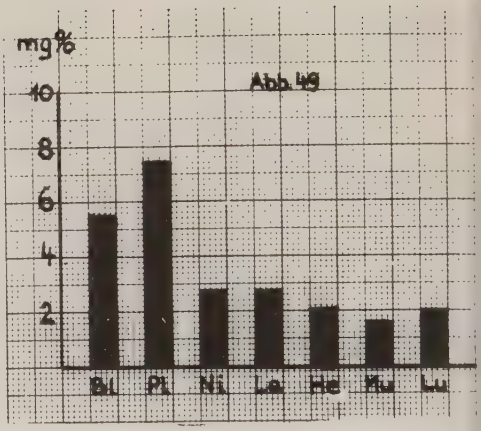


Abb. 49

Kalb 22

Alter: 13 Wochen
Gewicht: 108 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	4,75
Plasma	5,84
Niere	3,02
Leber	2,74
Herz	2,11
Muskel	2,16
Lunge	1,77

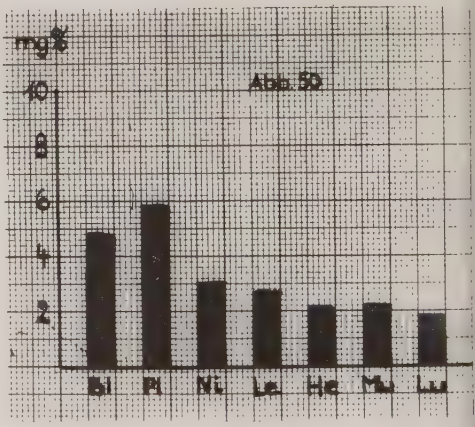


Abb. 50

Kalb 23

Alter: 5 Wochen
Gewicht: 67 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	5,27
Plasma	6,34
Niere	2,77
Leber	1,66
Herz	1,69
Muskel	2,30
Lunge	1,58

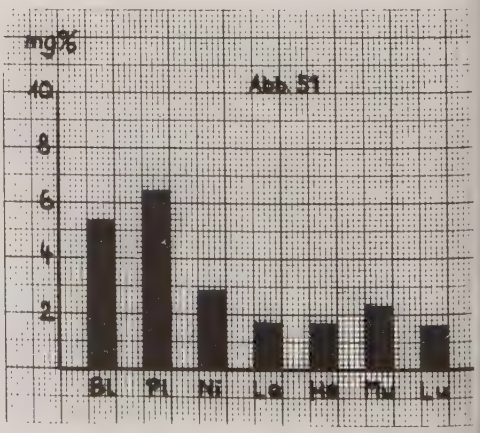


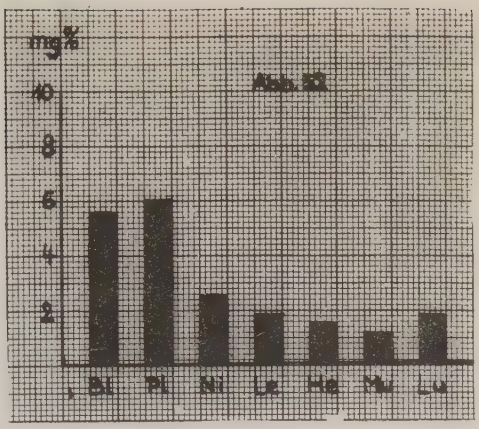
Abb. 51

Kalb 24

Alter: 6 Wochen
Gewicht: 77 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	5,45
Plasma	5,99
Niere	2,47
Leber	1,75
Herz	1,52
Muskel	1,23
Lunge	1,94

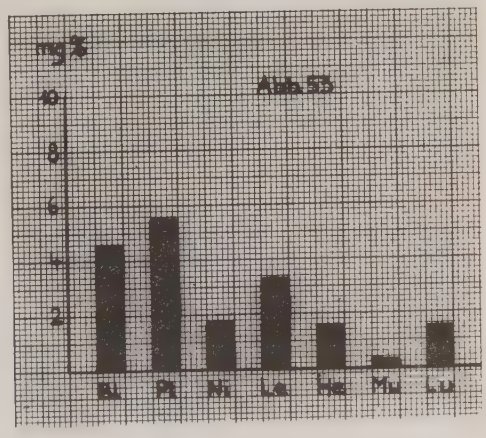


Kalb 25

Alter: 13 Wochen
Gewicht: 109 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	4,26
Plasma	5,50
Niere	1,72
Leber	3,34
Herz	1,55
Muskel	0,28
Lunge	1,50

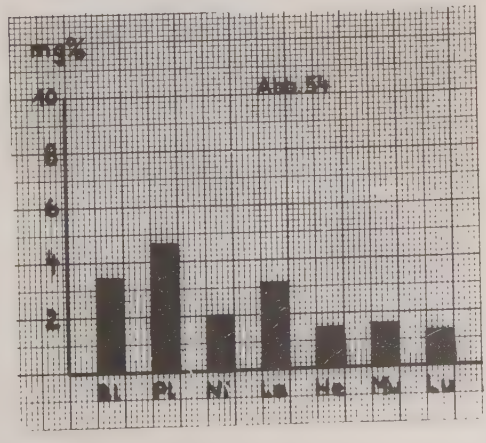


Kalb 26

Alter: 13 Wochen
Gewicht: 110 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	3,38
Plasma	4,56
Niere	1,88
Leber	3,10
Herz	1,39
Muskel	1,61
Lunge	1,28



Kalb 27

Alter: 13 Wochen
Gewicht: 111 kg
SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	3,74
Plasma	4,52
Niere	1,55
Leber	3,13
Herz	1,28
Muskel	1,16
Lunge	1,23

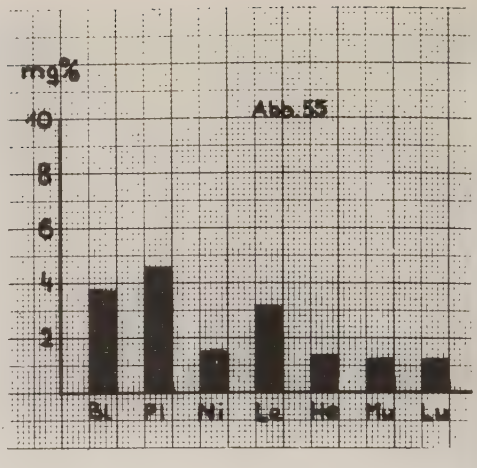
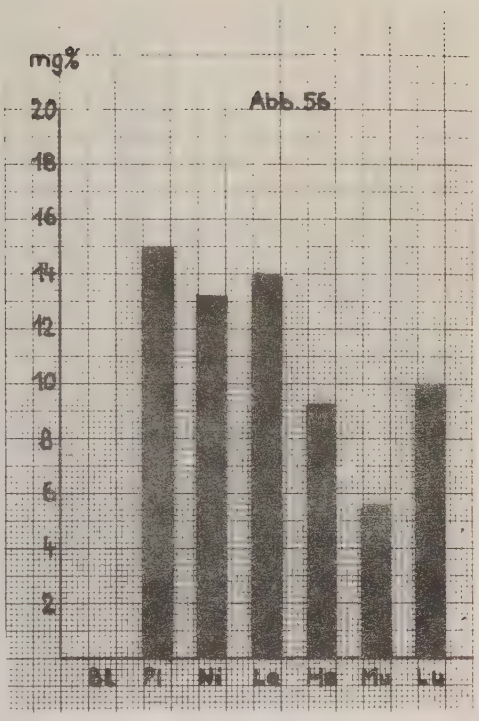


Abb.55

c) SCHWEINE



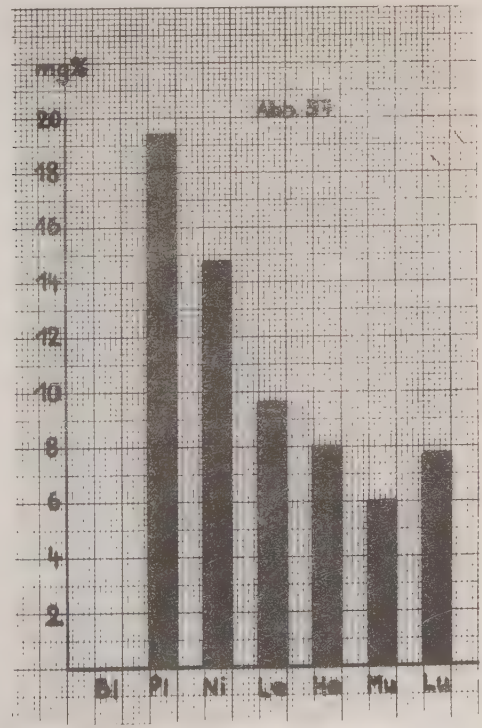
Schwein 5

Gewicht: 73 kg

SA-Best. 2 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	14,87
Niere	13,14
Leber	13,94
Herz	9,18
Muskel	5,52
Lunge	9,95



Schwein 6

Gewicht: 116 kg

SA-Best. 2 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	19,43
Niere	14,69
Leber	9,56
Herz	7,98
Muskel	5,99
Lunge	7,87

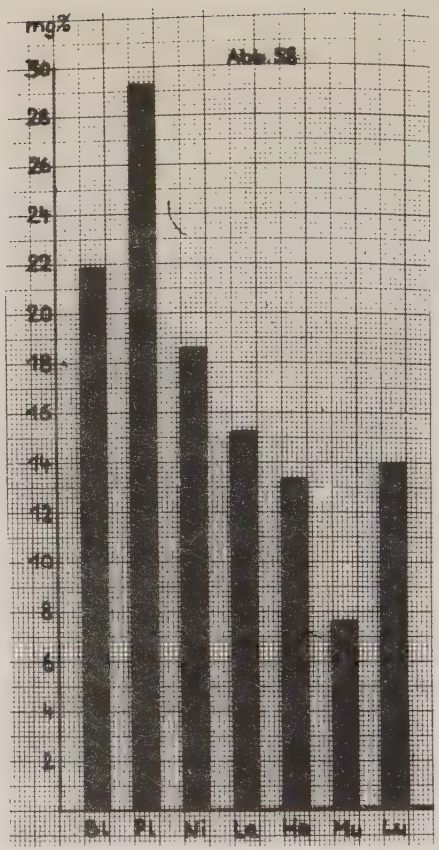
Schwein 7

Gewicht: 278 kg

SA-Best. 4 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	21,78
Plasma	29,30
Niere	18,60
Leber	15,19
Herz	13,31
Muskel	7,60
Lunge	13,92



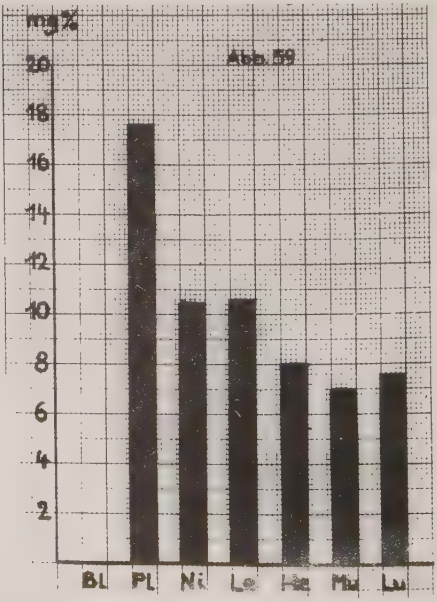
Schwein 8

Gewicht: 84 kg

SA-Best. 4 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	17,57
Niere	10,48
Leber	10,67
Herz	8,01
Muskel	7,01
Lunge	7,51



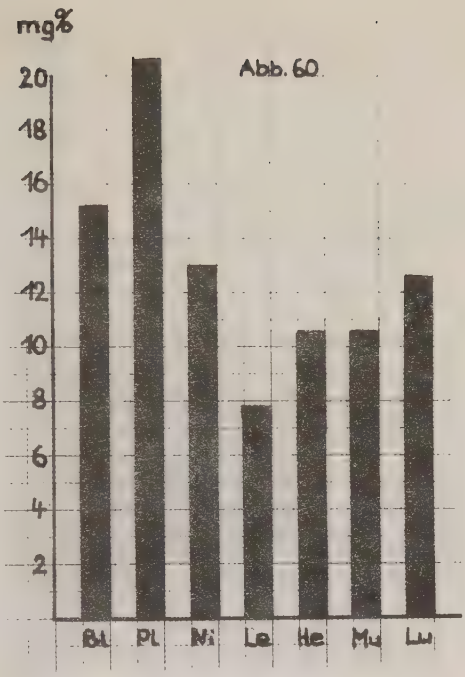
Schwein 9

Gewicht: 280 kg

SA-Best. 6 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	15,22
Plasma	20,58
Niere	13,03
Leber	7,84
Herz	10,45
Muskel	10,53
Lunge	12,64



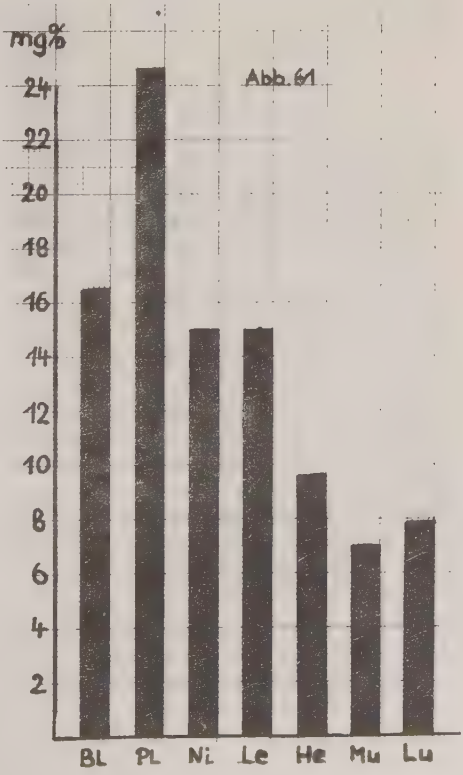
Schwein 10

Gewicht: 200 kg

SA-Best. 6 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	16,48
Plasma	24,60
Niere	14,97
Leber	14,97
Herz	9,59
Muskel	6,93
Lunge	7,87



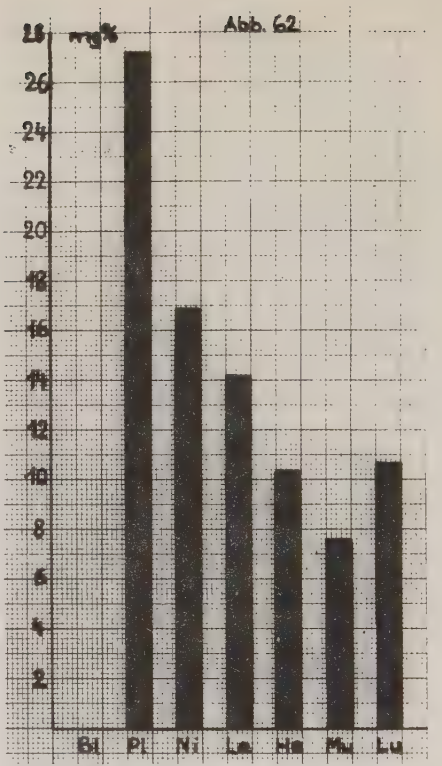
Schwein 11

Gewicht: 126 kg

SA-Best. 8 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	27,23
Niere	16,91
Leber	14,14
Herz	10,28
Muskel	7,60
Lunge	10,67



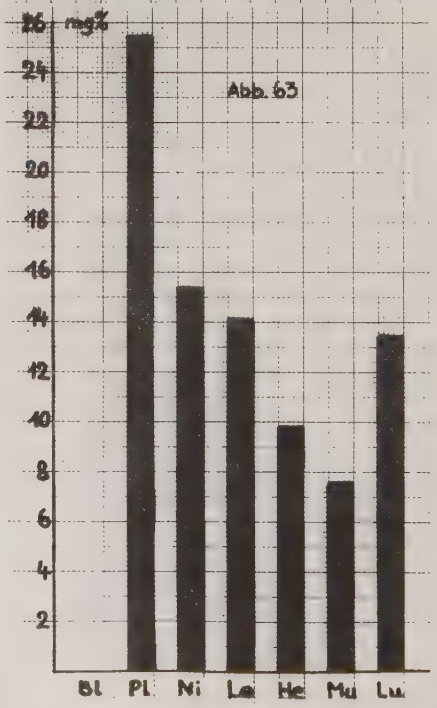
Schwein 12

Gewicht: 118 kg

SA-Best. 8 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	25,49
Niere	15,38
Leber	14,14
Herz	9,77
Muskel	7,60
Lunge	13,47



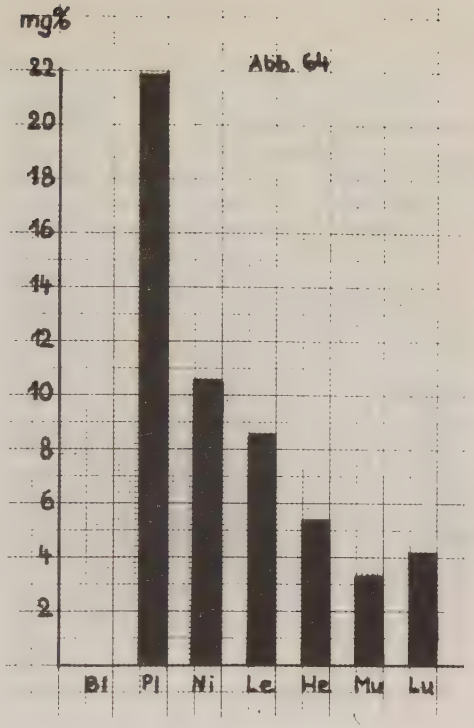
Schwein 13

Gewicht: 238 kg

SA-Best. 12 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	21,88
Niere	10,53
Leber	8,50
Herz	5,27
Muskel	3,33
Lunge	4,24



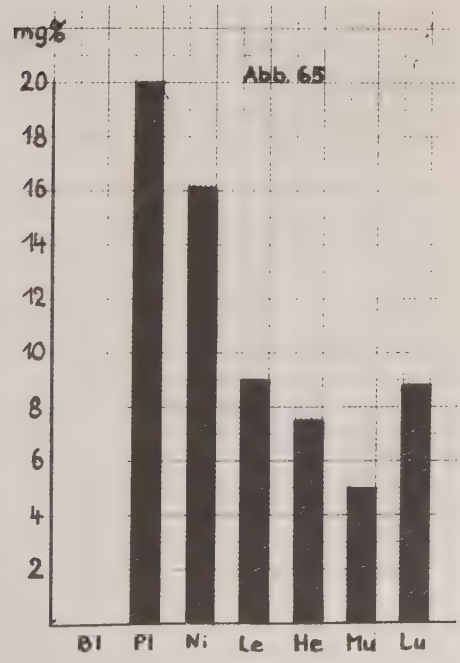
Schwein 14

Gewicht: 125 kg

SA-Best. 12 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	20,00
Niere	16,13
Leber	9,03
Herz	7,54
Muskel	4,91
Lunge	8,79



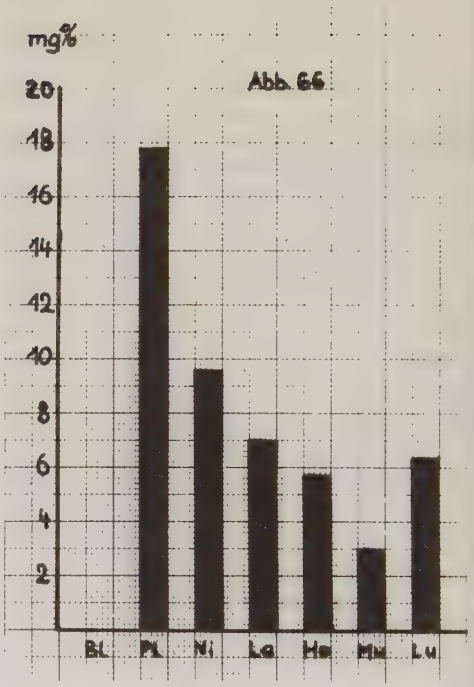
Schwein 15

Gewicht: 179 kg

SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	17,82
Niere	9,59
Leber	7,04
Herz	5,68
Muskel	2,94
Lunge	6,40



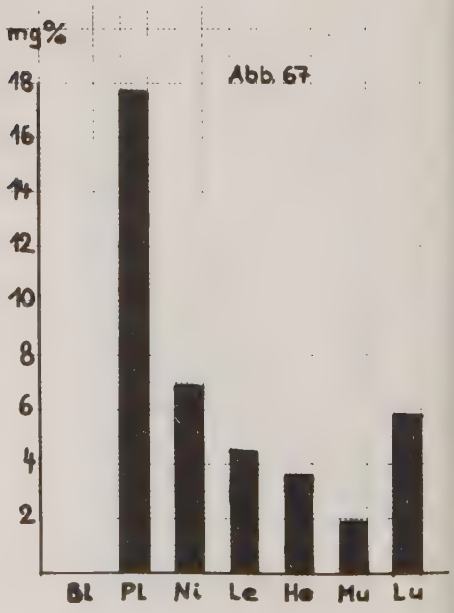
Schwein 16

Gewicht: 116 kg

SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	17,70
Niere	6,87
Leber	4,46
Herz	3,60
Muskel	1,91
Lunge	5,82



Schwein 17

Gewicht: 105 kg

SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	15,16
Niere	9,70
Leber	7,54
Herz	4,91
Muskel	3,33
Lunge	7,48

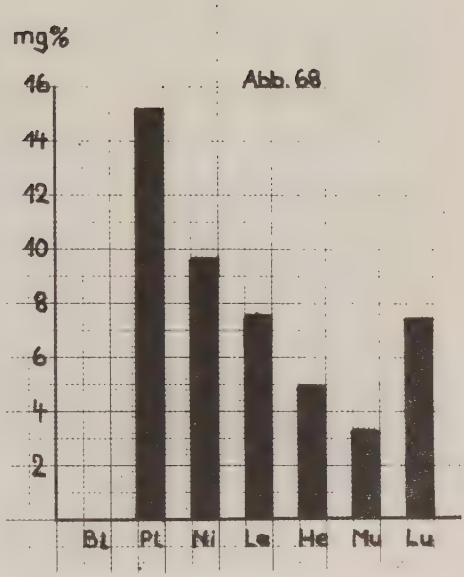


Abb. 68

Schwein 18

Gewicht: 118 kg

SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	13,76
Niere	10,37
Leber	7,29
Herz	5,21
Muskel	3,13
Lunge	3,60

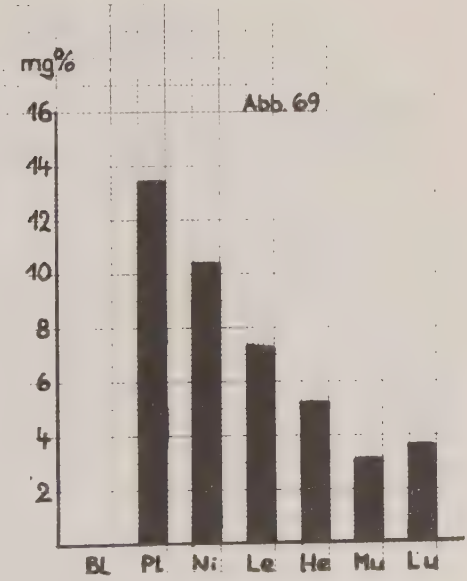


Abb. 69

Schwein 19

Gewicht: 212 kg

SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	12,47
Niere	7,15
Leber	6,57
Herz	4,31
Muskel	2,41
Lunge	5,40

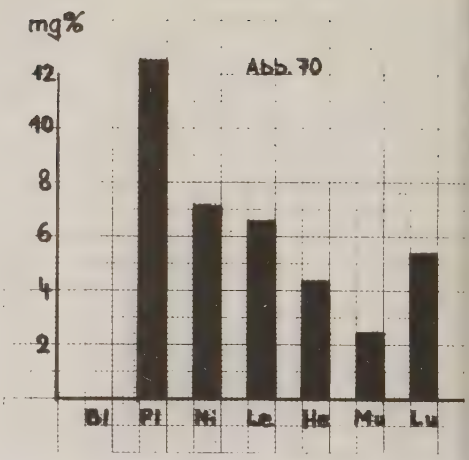


Abb. 70

Schwein 20

Gewicht: 214 kg

SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	12,62
Niere	9,22
Leber	6,99
Herz	4,91
Muskel	2,80
Lunge	4,24

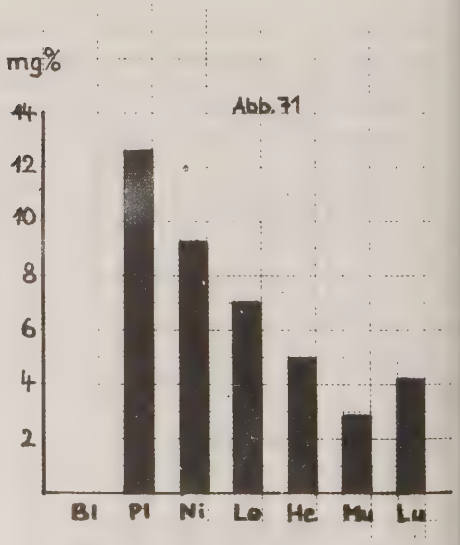


Abb. 71

Schwein 21

Gewicht: 245 kg

SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	13,36
Niere	9,22
Leber	7,73
Herz	5,16
Muskel	3,16
Lunge	5,09

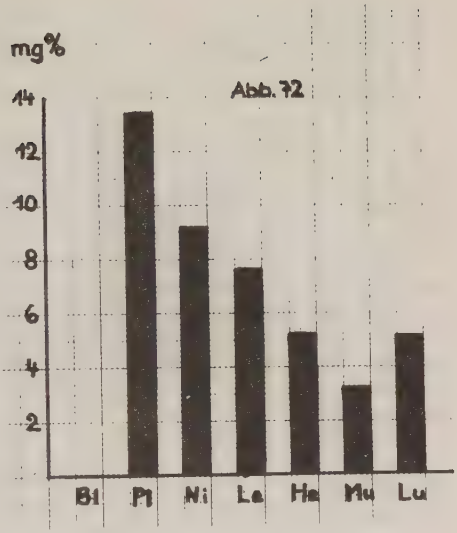


Abb. 72

Schwein 22

Gewicht: 173 kg

SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	15,22
Niere	8,68
Leber	7,04
Herz	5,63
Muskel	3,10
Lunge	4,88

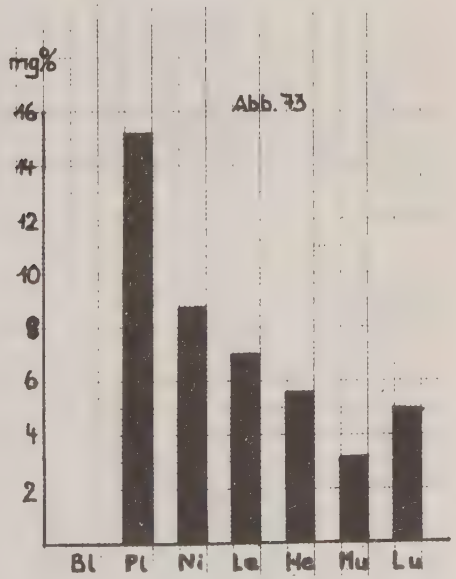


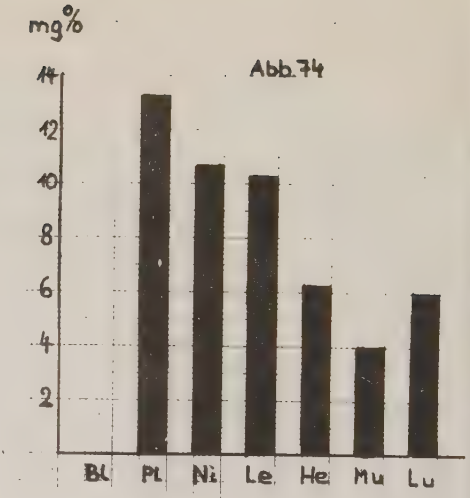
Abb. 73

Schwein 23

Gewicht: 228 kg

SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:	
Blut	-
Plasma	13,25
Niere	10,77
Leber	10,26
Herz	6,24
Muskel	4,01
Lunge	6,04

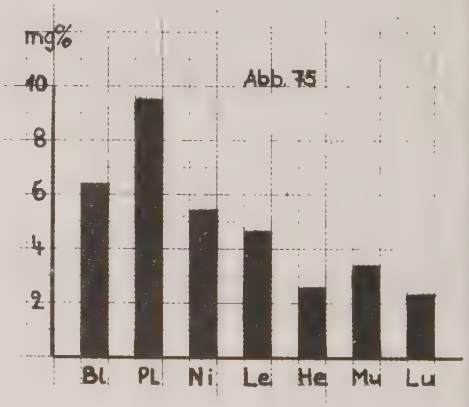


Schwein 24

Gewicht: 250 kg

SA-Best. 36 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:	
Blut	6,37
Plasma	9,45
Niere	5,35
Leber	4,61
Herz	2,52
Muskel	3,35
Lunge	2,33

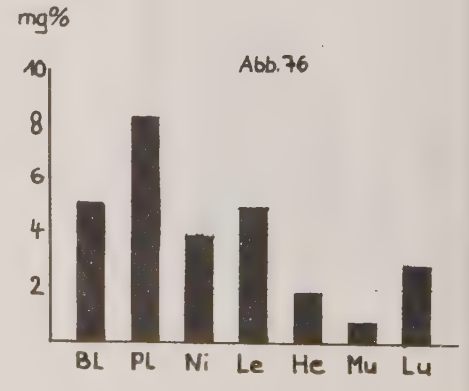


Schwein 25

Gewicht: 250 kg

SA-Best. 36 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:	
Blut	5,14
Plasma	8,34
Niere	3,88
Leber	4,99
Herz	1,84
Muskel	0,83
Lunge	2,88



Schwein 26

Gewicht: 300 kg

SA-Best. 36 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:	
Blut	-
Plasma	8,37
Niere	5,10
Leber	5,99
Herz	3,76
Muskel	1,83
Lunge	2,00

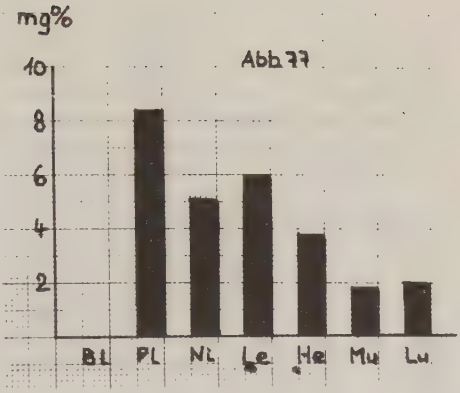


Abb. 77

Schwein 27

Gewicht: 285 kg

SA-Best. 36 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:	
Blut	-
Plasma	9,97
Niere	5,05
Leber	5,85
Herz	3,47
Muskel	1,94
Lunge	3,69

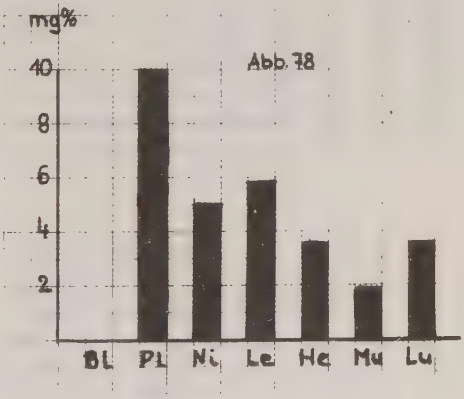


Abb. 78

Schwein 28

Gewicht: 162 kg

SA-Best. 36 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:	
Blut	5,42
Plasma	8,75
Niere	6,24
Leber	4,71
Herz	4,00
Muskel	2,18
Lunge	3,86

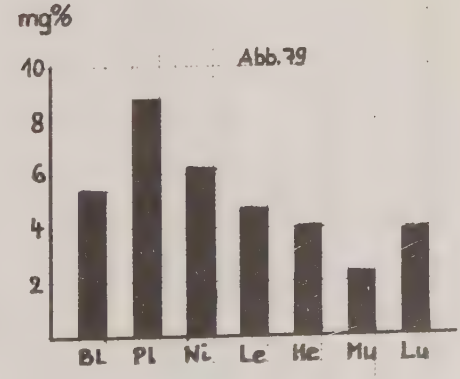


Abb. 79

Schwein 29

Gewicht: 250 kg

SA-Best. 35 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	5,37
Plasma	8,34
Niere	3,55
Leber	3,85
Herz	2,33
Muskel	0,97
Lunge	1,33

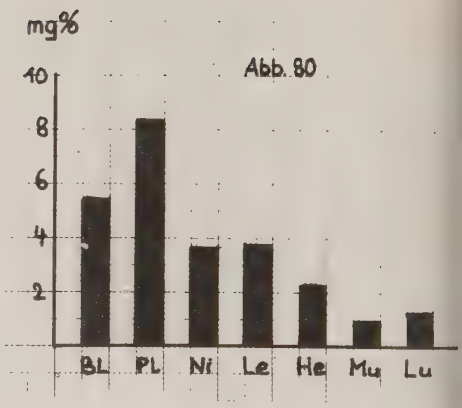


Abb. 80

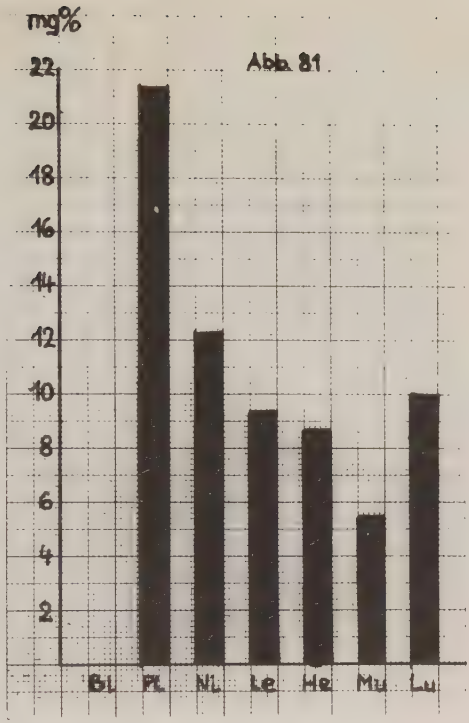
d) FERKEL

Ferkel 1

Gewicht: 9,5 kg
SA-Best. 2 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	21,33
Niere	12,25
Leber	9,37
Herz	8,65
Muskel	5,46
Lunge	9,98

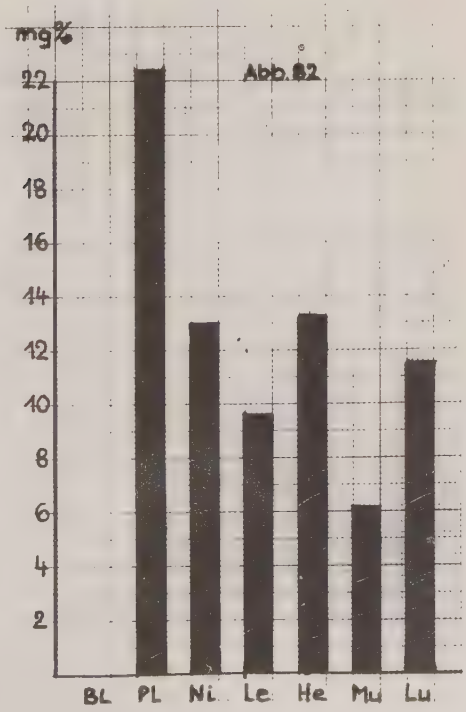


Ferkel 2

Gewicht: 9,0 kg
SA-Best. 2 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	22,36
Niere	12,89
Leber	9,59
Herz	13,31
Muskel	6,13
Lunge	11,48



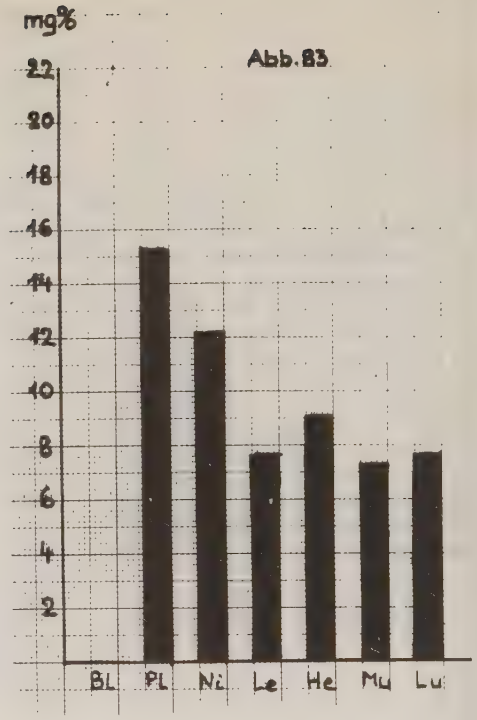
Ferkel 3

Gewicht: 1,5 kg

SA-Best. 2 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	15,28
Niere	12,19
Leber	7,71
Herz	9,09
Muskel	7,26
Lunge	7,68



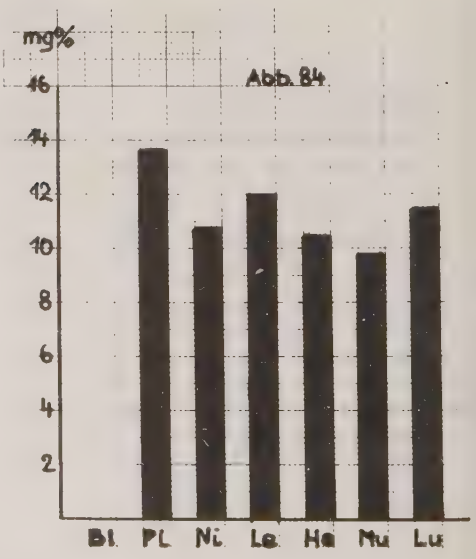
Ferkel 4

Gewicht: 1,7 kg

SA-Best. 4 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	13,71
Niere	10,80
Leber	12,00
Herz	10,53
Muskel	9,83
Lunge	11,51



Ferkel 5

Gewicht: 4,0 kg

SA-Best. 4 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	15,67
Plasma	18,39
Niere	8,51
Leber	6,04
Herz	7,90
Muskel	5,99
Lunge	8,45

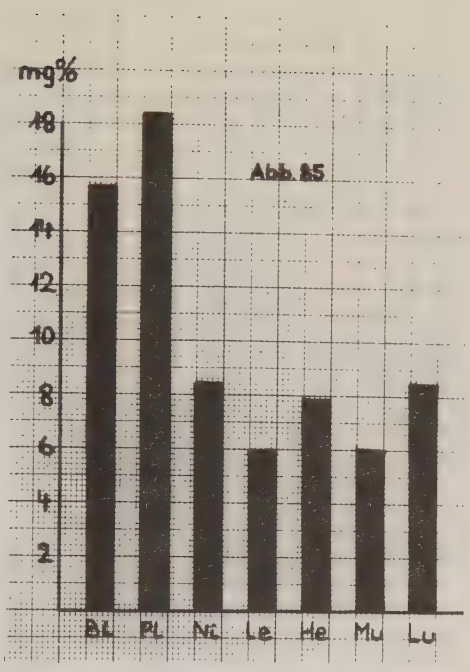


Abb. 85

Ferkel 6

Gewicht: 10,6 kg

SA-Best. 6 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	17,35
Niere	11,62
Leber	8,59
Herz	8,65
Muskel	4,71
Lunge	7,43

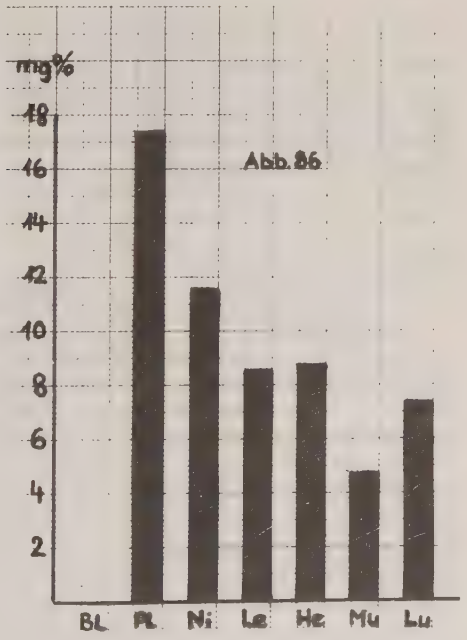


Abb. 86

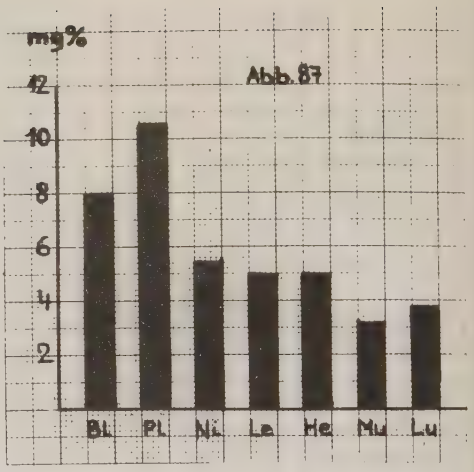
Ferkel 7

Gewicht: 6,6 kg

SA-Best. 6 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	7,99
Plasma	10,64
Niere	5,49
Leber	5,07
Herz	5,02
Muskel	3,16
Lunge	3,80



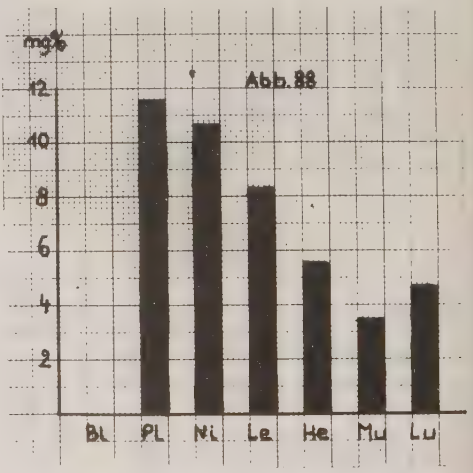
Ferkel 8

Gewicht: 13,1 kg

SA-Best. 8 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	11,56
Niere	10,67
Leber	8,15
Herz	5,54
Muskel	3,49
Lunge	4,71



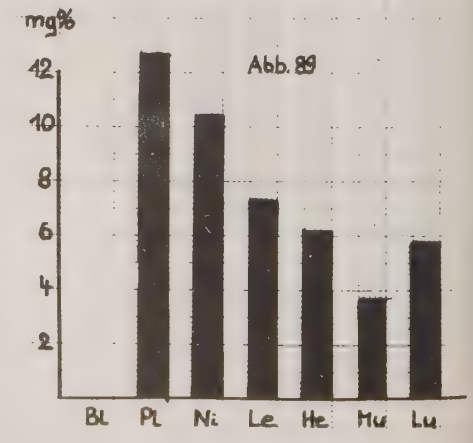
Ferkel 9

Gewicht: 9,0 kg

SA-Best. 8 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	12,70
Niere	10,39
Leber	7,32
Herz	6,15
Muskel	3,60
Lunge	5,88



Ferkel 10

Gewicht: 5,3 kg

SA-Best. 12 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	9,73
Niere	5,60
Leber	3,94
Herz	2,97
Muskel	2,36
Lunge	2,88

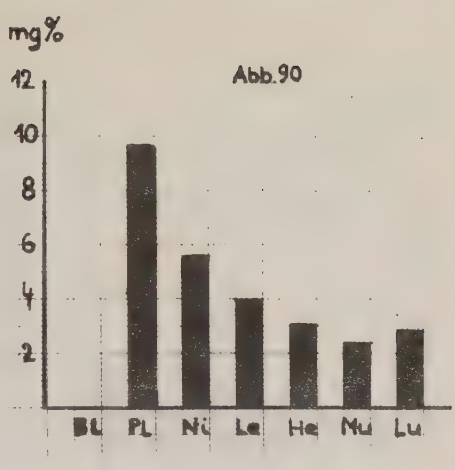


Abb.90

Ferkel 11

Gewicht: 16,1 kg

SA-Best. 12 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	11,24
Niere	3,82
Leber	3,82
Herz	3,33
Muskel	2,66
Lunge	2,77

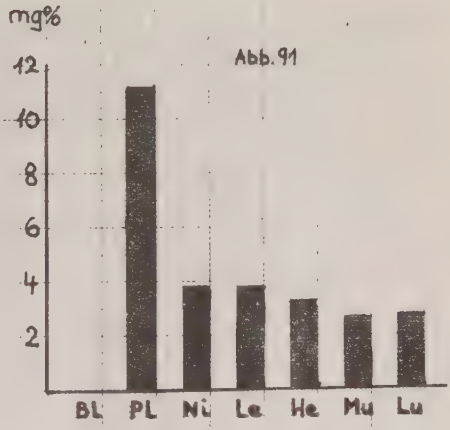


Abb.91

Ferkel 12

Gewicht 8,0 kg

SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	6,68
Niere	5,46
Leber	1,94
Herz	2,25
Muskel	1,22
Lunge	2,19

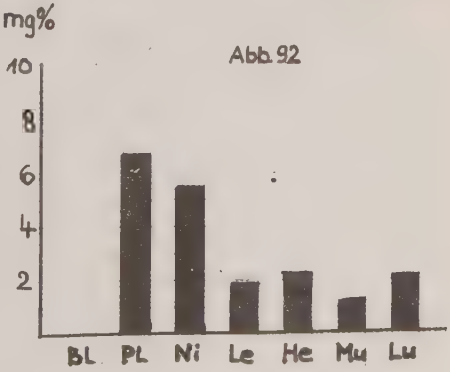


Abb.92

Ferkel 13

Gewicht: 8,8 kg

SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:	
Blut	-
Plasma	5,12
Niere	3,91
Leber	3,80
Herz	2,19
Muskel	1,61
Lunge	2,19

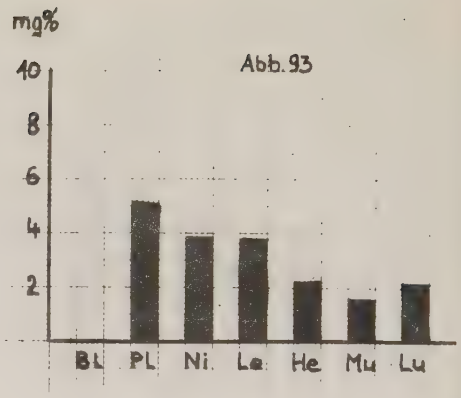


Abb. 93

Ferkel 14

Gewicht: 18,0 kg

SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:	
Blut	-
Plasma	9,36
Niere	6,13
Leber	6,43
Herz	3,83
Muskel	2,11
Lunge	4,35

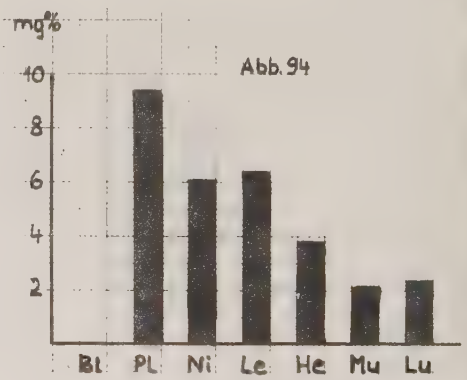


Abb. 94

Ferkel 15

Gewicht: 9,7 kg

SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:	
Blut	-
Plasma	3,96
Niere	2,36
Leber	2,86
Herz	1,66
Muskel	1,39
Lunge	2,55

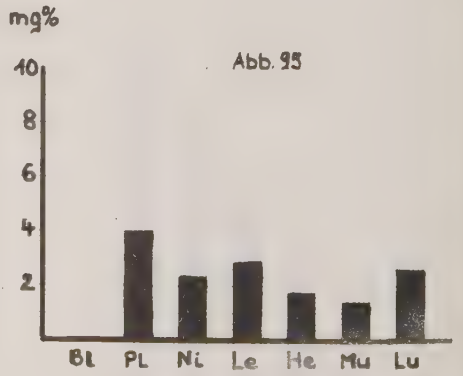


Abb. 95

Ferkel 16

Gewicht: 7,8 kg

SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	2,65
Niere	1,69
Leber	2,22
Herz	1,69
Muskel	1,25
Lunge	1,33

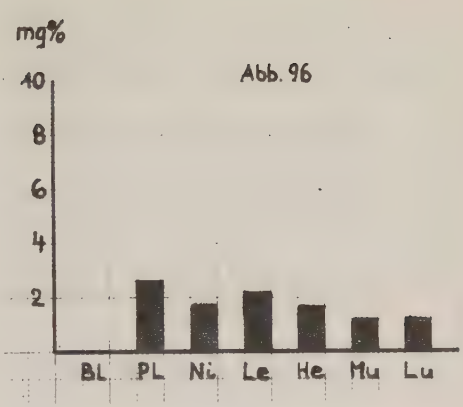


Abb. 96

Ferkel 17

Gewicht: 11,0 kg

SA-Best. 24 Std. p.appl.

Sulfonamidgehalt in mg%:

Blut	-
Plasma	5,69
Niere	2,91
Leber	1,77
Herz	1,00
Muskel	0,69
Lunge	0,80

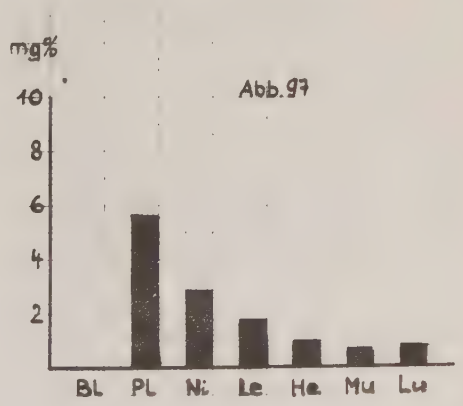


Abb. 97

Std. n. Appl.	2	4	6	8	12	12	12	12	24	24	24
Blut mg%	20,79	13,64	10,54	9,08	7,15	6,36	7,00	6,83	3,24	5,07	4,55
Plasma mg%	22,79	16,24	13,37	11,21	8,59	9,03	7,99	8,53	4,03	5,84	5,72
Niere mg%	16,58	13,50	9,82	9,54	8,23	6,82	4,77	6,61	2,86	3,27	3,13
VQ	0,73	0,83	0,73	0,85	0,96	0,76	0,60	0,77	0,71	0,56	0,55
Leber mg%	16,63	7,62	8,23	6,35	3,02	2,49	4,41	3,31	2,38	3,02	3,13
VQ	0,73	0,47	0,62	0,57	0,35	0,29	0,55	0,39	0,59	0,52	0,55
Herz mg%	14,11	6,54	6,68	5,41	3,80	4,13	2,49	3,47	1,39	2,05	2,16
VQ	0,62	0,40	0,50	0,48	0,44	0,46	0,31	0,40	0,34	0,35	0,38
Muskel mg%	12,47	5,74	3,80	4,24	1,83	1,83	1,50	1,72	0,78	1,16	0,78
VQ	0,55	0,35	0,28	0,38	0,21	0,20	0,18	0,19	0,19	0,20	0,14
Lunge mg%	16,16	12,03	6,54	6,68	2,49	2,86	3,41	2,92	1,88	2,86	1,88
VQ	0,71	0,74	0,49	0,60	0,29	0,32	0,43	0,34	0,47	0,49	0,33
Euter mg%	9,37	8,87	5,24	4,52	0,94	2,63	2,94	2,17	0,36	1,64	1,33
VQ	0,41	0,55	0,39	0,40	0,11	0,29	0,37	0,26	0,09	0,28	0,23

Tabelle 4

Rind Nr.	18	19	20	21	22	23	24	25	26	DS
Std. n. Appl.	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
Blut mg%	4,88	3,89	3,56	2,97	4,28	3,32	3,61	2,67	3,34	3,78
Plasma mg%	5,84	4,90	6,11	4,21	5,12	4,08	4,11	3,90	5,08	4,91
Niere mg%	3,74	2,74	2,66	2,00	2,19	2,13	2,55	2,16	2,94	2,46
VQ	0,64	0,56	0,44	0,48	0,43	0,52	0,62	0,55	0,58	0,55
Leber mg%	2,91	2,33	2,72	2,80	2,30	2,61	2,33	2,22	2,08	2,37
VQ	0,50	0,48	0,45	0,67	0,45	0,64	0,57	0,57	0,41	0,53
Herz mg%	1,58	1,44	1,64	1,11	1,16	1,11	1,55	1,30	1,22	1,48
VQ	0,27	0,29	0,27	0,26	0,23	0,27	0,38	0,33	0,24	0,30
Muskel mg%	1,14	0,94	0,97	0,55	1,00	1,05	1,16	1,25	1,11	0,99
VQ	0,20	0,20	0,16	0,13	0,20	0,26	0,28	0,32	0,24	0,21
Lunge mg%	1,55	2,08	2,58	1,72	1,41	1,44	2,49	2,11	1,94	2,00
VQ	0,27	0,42	0,42	0,41	0,28	0,35	0,61	0,54	0,38	0,41
Euter mg%	1,61	2,05	1,41	0,94	0,97	0,75	1,22	1,61	1,16	1,25
VQ	0,28	0,42	0,23	0,22	0,19	0,18	0,30	0,41	0,23	0,26

Zusammenstellung über die Blut-, Plasma- und Gewebewerte, sowie die Verteilungsquotienten der Hauptversuche bei Rindern

Std. n.Appl.	2	2	2	2	4	4	4	6	6	6	8	8	8	12
Blut mg%	16,70	16,75	14,85	16,10	17,03	13,98	15,51	10,82	9,90	10,36	9,38	9,65	9,52	9,22
Plasma mg%	19,45	20,27	17,87	19,19	18,24	17,57	17,91	13,86	13,91	13,39	11,56	11,98	11,77	11,41
Niere mg%	15,22	15,68	12,75	14,55	11,64	11,70	11,67	10,92	11,61	11,27	5,65	9,06	7,35	7,51
VQ	0,78	0,77	0,71	0,75	0,64	0,67	0,65	0,79	0,83	0,81	0,49	0,76	0,62	0,66
Leber mg%	7,93	8,18	7,90	8,00	8,87	7,48	8,18	3,94	4,63	4,29	3,27	4,57	3,92	3,83
VQ	0,41	0,40	0,44	0,41	0,49	0,43	0,46	0,28	0,33	0,30	0,28	0,38	0,33	0,34
Herz mg%	6,76	7,57	7,43	7,25	7,88	7,37	7,28	4,57	4,52	4,54	4,44	3,94	4,19	4,49
VQ	0,35	0,37	0,42	0,38	0,39	0,42	0,41	0,33	0,32	0,32	0,38	0,33	0,36	0,39
Muskel mg%	5,27	6,13	5,13	5,51	5,44	5,32	5,38	4,05	3,96	4,01	3,24	2,25	2,74	2,36
VQ	0,27	0,30	0,29	0,29	0,30	0,30	0,30	0,29	0,28	0,28	0,28	0,19	0,24	0,21
Lunge mg%	4,47	5,43	4,52	4,81	5,93	5,82	5,88	4,19	3,96	4,07	3,22	4,10	3,66	3,66
VQ	0,20	0,27	0,25	0,24	0,33	0,33	0,33	0,30	0,28	0,29	0,28	0,34	0,31	0,32

Kalb Nr.	16	17	DS	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	DS
Std. n.Appl.	12	12	12	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
Blut mg%	7,82	7,52	8,18	3,54	3,37	4,03	5,54	4,75	5,27	5,45	4,26	3,38	3,74	4,33
Plasma mg%	10,99	9,18	10,53	4,95	5,57	5,45	7,51	5,84	6,34	5,99	5,50	4,56	4,52	5,62
Niere mg%	5,16	5,74	6,13	2,72	3,16	3,13	2,74	3,02	2,77	2,47	1,72	1,88	1,55	2,52
VQ	0,47	0,63	0,55	0,55	0,57	0,57	0,36	0,52	0,44	0,41	0,31	0,41	0,34	0,45
Leber mg%	2,97	2,77	3,29	1,91	1,75	2,05	2,69	2,74	1,66	1,75	3,34	3,10	3,13	2,41
VQ	0,27	0,30	0,30	0,39	0,31	0,38	0,36	0,47	0,26	0,29	0,61	0,68	0,69	0,44
Herz mg%	3,58	3,88	3,98	1,66	1,52	1,88	2,11	2,11	1,69	1,52	1,55	1,39	1,28	1,67
VQ	0,33	0,42	0,38	0,34	0,28	0,34	0,28	0,36	0,27	0,25	0,28	0,30	0,28	0,30
Muskel mg%	2,99	2,02	2,66	2,16	1,66	1,83	1,55	2,16	2,30	1,23	0,28	1,61	1,16	1,59
VQ	0,27	0,22	0,23	0,44	0,30	0,34	0,21	0,37	0,36	0,21	0,05	0,35	0,26	0,29
Lunge mg%	3,05	3,41	3,37	0,91	0,94	1,23	2,01	1,77	1,58	1,94	1,50	1,28	1,23	1,44
VQ	0,28	0,37	0,32	0,18	0,17	0,23	0,26	0,30	0,25	0,32	0,27	0,28	0,27	0,25

Tabelle 5

Zusammenstellung über die Blut-, Plasma- und Gewebewerte, sowie die Verteilungsquotienten der Hauptversuche bei Kälbern

Schwein Nr.		5	6	DS	7	8	DS	9	10	DS	11	12	DS	13	14	DS	15
Std. n.Appl.		2	2	2	4	4	4	6	6	6	8	8	8	12	12	12	24
Blut	mg%	-	-	-	21,78	-	-	15,22	16,48	15,85	-	-	-	-	-	-	-
Plasma	mg%	14,87	19,43	17,15	29,30	17,57	23,48	20,58	24,60	22,59	27,23	25,49	26,46	21,88	20,00	20,94	17,82
Niere	mg%	13,14	14,69	13,91	18,60	10,48	14,54	13,03	14,97	14,00	16,91	15,38	16,14	10,53	16,13	13,33	9,59
	VQ	0,88	0,76	0,82	0,63	0,59	0,61	0,63	0,61	0,62	0,62	0,60	0,61	0,48	0,81	0,65	0,54
Leber	mg%	13,94	9,56	11,70	15,19	10,67	12,93	7,84	14,97	11,41	14,14	14,14	14,14	8,50	9,03	8,76	7,04
	VQ	0,94	0,49	0,72	0,52	0,61	0,57	0,38	0,61	0,49	0,52	0,55	0,53	0,39	0,45	0,42	0,36
Herz	mg%	9,18	7,98	8,58	13,31	8,01	10,66	10,45	9,59	10,02	10,28	9,77	10,02	5,27	7,54	6,41	5,68
	VQ	0,62	0,41	0,51	0,45	0,46	0,45	0,51	0,39	0,40	0,38	0,38	0,38	0,24	0,38	0,31	0,32
Muskel	mg%	5,52	5,99	5,75	7,60	7,01	7,31	10,53	6,93	8,73	7,60	7,60	7,60	3,33	4,91	4,12	2,94
	VQ	0,37	0,31	0,34	0,26	0,39	0,33	0,51	0,28	0,39	0,28	0,30	0,29	0,15	0,25	0,20	0,16
Lunge	mg%	9,95	7,87	8,91	13,92	7,51	10,71	12,64	7,87	10,25	10,67	13,47	12,07	4,24	8,79	6,52	6,40
	VQ	0,67	0,41	0,54	0,48	0,43	0,46	0,61	0,32	0,46	0,39	0,53	0,46	0,19	0,44	0,35	0,36

Schwein Nr.		16	17	18	19	20	21	22	23	DS	24	25	26	27	28	29	DS
Std. n.Appl.		24	24	24	24	24	24	24	24	24	36	36	36	36	36	36	36
Blut	mg%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,37	5,14	-	-	5,42	5,37	5,58
Plasma	mg%	17,70	15,16	13,76	12,47	12,62	13,36	15,22	13,25	14,60	9,45	8,34	8,37	9,97	8,75	8,34	8,87
Niere	mg%	6,87	9,70	10,37	7,15	9,22	9,22	8,68	10,77	9,06	5,35	3,88	5,10	5,05	6,24	3,55	4,78
	VQ	0,39	0,64	0,75	0,57	0,75	0,69	0,57	0,81	0,63	0,57	0,47	0,61	0,51	0,71	0,43	0,55
Leber	mg%	4,46	7,54	7,29	6,57	6,99	7,73	7,04	10,62	7,21	4,61	4,99	5,99	5,85	4,71	3,85	5,00
	VQ	0,25	0,50	0,53	0,53	0,55	0,58	0,46	0,77	0,50	0,49	0,60	0,72	0,59	0,54	0,46	0,57
Herz	mg%	3,60	4,91	5,21	4,31	4,91	5,16	5,63	6,24	5,07	2,52	1,84	3,76	3,47	4,00	2,33	2,99
	VQ	0,20	0,32	0,38	0,35	0,39	0,39	0,37	0,47	0,35	0,27	0,22	0,45	0,35	0,46	0,28	0,34
Muskel	mg%	1,91	3,33	3,13	2,41	2,80	3,16	3,10	4,01	2,98	3,35	0,83	1,83	1,94	2,18	0,97	1,85
	VQ	0,11	0,22	0,23	0,19	0,22	0,24	0,20	0,30	0,21	0,35	0,09	0,22	0,19	0,25	0,12	0,20
Lunge	mg%	5,82	7,48	3,60	5,40	4,24	5,09	4,88	6,04	5,45	2,33	2,88	2,00	3,69	3,86	1,33	2,68
	VQ	0,33	0,59	0,26	0,43	0,36	0,38	0,32	0,46	0,39	0,25	0,35	0,24	0,37	0,44	0,16	0,30

Tabelle 6

Zusammenstellung über die Blut-, Plasma- und Gewebewerte, sowie die Verteilungsquotienten der Hauptversuche bei Schweinen

Ferkel Nr.	1	2	3	DS	4	5	DS	6	7	DS	8	9	DS
Std. n.Appl.	2	2	2	2	4	4	4	6	6	6	8	8	8
Blut mg%	-	-	-	-	-	15,67	-	-	7,99	-	-	-	-
Plasma mg%	21,33	22,36	15,28	19,66	13,71	18,39	16,05	17,35	10,64	13,99	11,56	12,70	12,13
Niere mg%	12,25	12,89	12,19	12,44	10,80	8,51	9,66	11,62	5,49	8,56	10,67	10,39	10,53
VQ	0,57	0,58	0,80	0,65	0,79	0,46	0,64	0,67	0,52	0,60	0,92	0,82	0,87
Leber mg%	9,37	9,59	7,71	8,89	12,00	6,04	9,02	8,59	5,07	6,83	8,15	7,32	7,73
VQ	0,44	0,43	0,50	0,46	0,88	0,33	0,61	0,50	0,48	0,49	0,71	0,58	0,65
Herz mg%	8,65	13,31	9,09	10,35	10,53	7,90	9,22	8,65	5,02	6,84	5,54	6,15	5,84
VQ	0,41	0,60	0,59	0,53	0,77	0,43	0,60	0,50	0,47	0,49	0,48	0,48	0,48
Muskel mg%	5,46	6,13	7,26	6,25	9,83	5,99	7,91	4,71	3,16	3,93	3,49	3,60	3,54
VQ	0,26	0,27	0,48	0,34	0,72	0,33	0,53	0,27	0,30	0,29	0,30	0,28	0,29
Lunge mg%	9,98	11,48	7,68	9,71	11,51	8,45	9,98	7,43	3,80	5,62	4,71	5,88	5,29
VQ	0,47	0,51	0,50	0,49	0,84	0,46	0,65	0,43	0,36	0,40	0,41	0,46	0,44

Ferkel Nr.	10	11	DS	12	13	14	15	16	17	DS
Std. n.Appl.	12	12	12	24	24	24	24	24	24	24
Blut mg%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Plasma mg%	9,73	11,24	10,49	6,68	5,12	9,36	3,96	2,65	5,69	5,58
Niere mg%	5,60	3,82	4,71	5,46	3,91	6,13	2,36	1,69	2,91	3,74
VQ	0,58	0,33	0,46	0,82	0,76	0,65	0,59	0,64	0,51	0,66
Leber mg%	3,94	3,83	3,89	1,94	3,80	6,43	2,86	2,22	1,77	3,17
VQ	0,40	0,34	0,37	0,29	0,74	0,69	0,72	0,84	0,31	0,62
Herz mg%	2,97	3,33	3,15	2,25	2,19	3,83	1,66	1,69	1,00	2,13
VQ	0,31	0,30	0,31	0,34	0,43	0,41	0,42	0,64	0,18	0,40
Muskel mg%	2,36	2,66	2,51	1,22	1,61	2,11	1,39	1,25	0,69	1,38
VQ	0,24	0,24	0,24	0,18	0,31	0,22	0,35	0,41	0,12	0,27
Lunge mg%	2,88	2,77	2,80	2,19	2,19	4,35	2,55	1,33	0,80	2,24
VQ	0,30	0,25	0,28	0,33	0,43	0,46	0,46	0,50	0,14	0,42

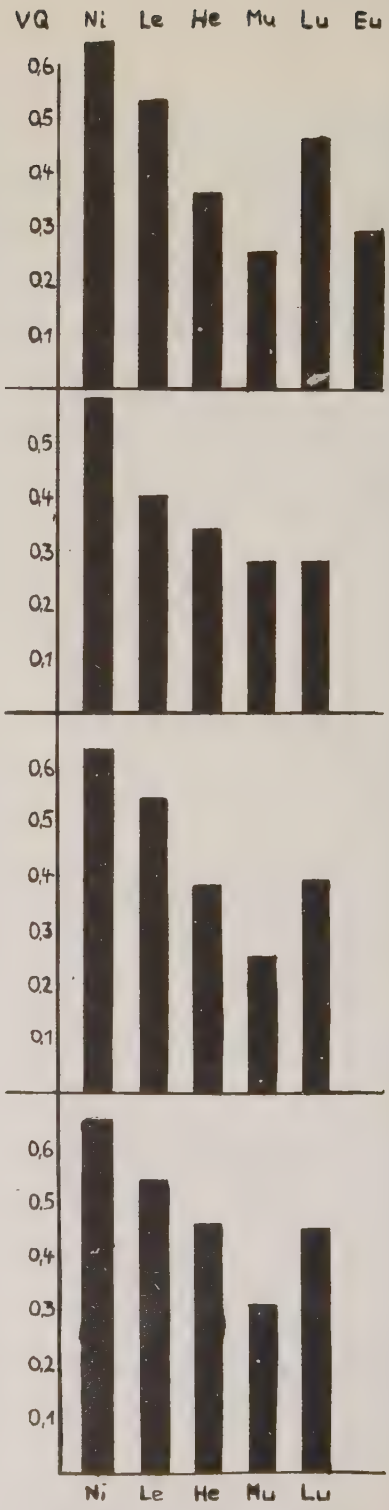
Tabelle 7
Zusammenstellung über die Blut-, Plasma- und Gewebewerte, sowie die Verteilungsquotienten der Hauptversuche bei Ferkeln

Rinder (19)	VQ	MA
Niere	0,64	± 0,15
Leber	0,53	± 0,11
Herz	0,36	± 0,10
Muskel	0,25	± 0,10
Lunge	0,46	± 0,14
Euter	0,29	± 0,12

Kälber (22)		
Niere	0,58	± 0,16
Leber	0,40	± 0,13
Herz	0,34	± 0,05
Muskel	0,28	± 0,08
Lunge	0,28	± 0,05

Schweine (25)		
Niere	0,63	± 0,13
Leber	0,54	± 0,14
Herz	0,38	± 0,10
Muskel	0,25	± 0,10
Lunge	0,39	± 0,13

Ferkel (17)		
Niere	0,65	± 0,15
Leber	0,54	± 0,19
Herz	0,46	± 0,14
Muskel	0,31	± 0,13
Lunge	0,45	± 0,09



Durchschnittliche Verteilungsquotienten für die Organe der einzelnen Versuchsgruppen und deren mittlere Abweichung (MA)

Die Berechnung der Halbwertzeit erfolgte nach der von DOST (1953) angegebenen Formel

$$t_{halb} = \frac{1}{K_2} \ln 2 = \frac{0,6931}{K_2}$$

Die Eliminationskonstante K_2 wurde berechnet nach

$$K_2 = \frac{\ln y_1 - \ln y_2}{t_2 - t_1}$$

Dem ersten auf der reinen Eliminationskurve liegenden Wert des Blut- und Plasmaspiegels ordnet man für die Zeit t_1 den SA-Gehalt y_1 zu, den folgenden Werten t_2 und y_2.

Grundlage für die Ausführung dieser Rechnungen waren die Blut- und Plasmawerte der Vorversuche von 7 Rindern, 5 Kälbern und 4 Schweinen.
Danach ergaben sich folgende Halbwertzeiten:

Rind	Blut	= 15,16 Std.
	Plasma	= 16,72 Std.
Kalb:	Blut	= 12,00 Std.
	Plasma	= 10,78 Std.
Schwein:	Blut	= 19,80 Std.
	Plasma	= 19,87 Std.

D. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Durch die Hauptversuche sollten bei Kühen, Kälbern, Schweinen und Ferkeln die nach Sulfonamidgaben auftretenden Konzentrationen im Blut, im Plasma und in verschiedenen Körpergeweben bestimmt und miteinander verglichen werden.

Die Vorversuche dienten ausschließlich der Feststellung der Blut- und Plasmakonzentrationen bei Rindern, Kälbern und Schweinen nach Sulfonamidapplikationen, um für die Hauptversuche, bei denen von jedem Tier nur einmal eine Blutprobe entnommen werden konnte, Anhaltswerte zu bekommen.

In der Abbildung 6 ist der Verlauf der durchschnittlichen Blut- und Plasmawerte von 7 Kühen zwischen 2 und 24 Stunden nach der Injektion dargestellt. Beide Kurven fallen innerhalb dieser Zeit ziemlich gleichmäßig bei Blutuntersuchungen von 16,52 mg% auf 4,12 mg% und bei Plasmauntersuchungen von 20,29 mg% auf 5,53 mg% ab. Während die Differenz des Sulfonamidgehaltes in beiden Flüssigkeiten nach 2 Stunden noch 3,76 mg% beträgt, verringert sie sich im Verlauf von 24 Stunden auf 1,41 mg%. Von Einzelfällen abgesehen vergrößerte oder verringerte sich diese Differenz auch in den anderen Versuchsgruppen je nach Anstieg oder Abfall des gemessenen Sulfonamidgehaltes. Ähnlich ist es mit der aus Tabelle 4 zu entnehmenden Differenz der Organwerte zu den Plasmawerten.

Nach der Errechnung der Durchschnittswerte des Sulfonamidgehaltes in den Organen ergibt sich für die 12 - und 24-Stundenwerte (Tabelle 4) bei den Rindern ein Abfall des Sulfonamidgehaltes in der Reihenfolge:

Niere, Leber, Lunge, Herz, Euter, Muskel. Bei Betrachtung der Einzelwerte sind aber sowohl zu den verschiedenen Entnahmezeiten, als auch bei verschiedenen Tieren zu gleichen Entnahmezeiten erhebliche Abweichungen von dieser Reihenfolge festzustellen. So bei Rind 8: Leber, Niere, Lunge, Herz, Muskel, Euter oder bei Rind 9: Niere, Lunge, Euter, Leber, Herz, Muskel. Derartige Abweichungen von den Durchschnittswerten sind vorhanden, obwohl die Blut- und Plasmawerte dieser Tiere durchaus den in den Vorversuchen ermittelten Werten entsprechen, es sich also von den Blutwerten her um keine Extreme handelt.

Was für den Verlauf der Blut- und Plasmawerte bei Rindern galt, wurde auch für die Kälber im Rahmen der Vorversuche bestätigt. Sowohl hinsichtlich der Durchschnittswerte nach 2 Stunden (17,61 mg% für Blut bzw. 20,5 mg% für Plasma) und nach 24 Stunden (3,99 mg% bzw. 4,75 mg%), als auch hinsichtlich der Charakteristik des Abfalls (Abbildung 11) gleichen sich die Ergebnisse sehr.

Nach den von DOST und Mitarbeitern (1962) an Kindern und Säuglingen vorgenommenen Untersuchungen zur Frage der altersabhängigen Beziehungen zwischen Dosis und Wirkung eines Chemotherapeuticums waren bei den Kälbern niedrigere Anfangswerte zu erwarten als bei den Rindern. Die oben angeführten Verfasser stellten in Übereinstimmung mit ROSS und Mitarbeitern (1958/1959), sowie SCHÖNFELD (1962) fest, daß bei Säuglingen zur Erzielung gleicher Sulfonamidspiegel um 25 - 40 % höhere Relativdosen nötig sind als bei älteren Kindern.

In den einzelnen Vorversuchen zeigte sich jedoch, daß die arithmetischen Mittel der 2-Stundenwerte von 7 Kühen und 5 Kälbern fast gleich waren (Tabelle 1 und 2) und die nach 24 Stunden ermittelten Durchschnittswerte für Blut und Plasma bei den 10 Kälbern sogar noch über denen der 12 Kühe lagen (Tabelle 4 und 5). Die Durchschnittswerte der 24 Stunden p.appl. in den Organen ermittelten Sulfonamidkonzentrationen ähneln sich trotz erheblicher individueller Schwankungen einzelner Tiere bei Rindern und Kälbern ebenfalls sehr. Lediglich bei den in der Lunge und Muskulatur festgestellten 24-Stundenwerten ist zwischen den Rindern (2,00 mg% und 0,99 mg%) und den Kälbern (1,44 mg% und 1,59 mg%) ein grösserer Unterschied feststellbar.
Die Reihenfolge des Sulfonamidabfalls in den Organen ändert sich dadurch gegenüber den Rindern mit Niere, Leber, Lunge, Herz, (Euter), Muskel bei Kälbern in Niere, Leber, Herz, Lunge, Muskel. Abweichungen von dieser Reihenfolge werden besonders durch die Tiere aus der Gruppe der 6-, 8- und 12-Stundenwerte verursacht, bei denen ein Abfall über Niere, Herz, Leber, Lunge, Muskel gemessen wurde.
Wie bei Rind 11, 12 und 13 sind bei den Kälbern 11 und 12 die Sulfonamidwerte in den Nieren höher als im Blut. Die Plasmawerte liegen bei jedem Tier über den Organwerten.

Bedingt durch die subkutane Applikation lagen bei Schweinen und Ferkeln völlig andere Voraussetzungen vor als bei Rindern und Kälbern. Es mußte daher schon bei den Vorversuchen mit einem allmählichen Anstieg der Blut- und Plasmawerte gerechnet werden. Die Ergebnisse der Vorversuche bestätigten diese Annahme. Das durchschnittliche Maximum der Plasmawerte liegt mit 22,07 mg% bei 6 Stunden

(Tabelle 3). Bei den Tieren 3 und 4 wurden bereits nach 4 Stunden die Maximalwerte gemessen.
Ein Vergleich der von ULLRICH (1963) an zwei Schweinen nach intraperitonealer Verabreichung von 100 mg/kg SDM erzielten Blutwerte mit den Durchschnittswerten von 4 Schweinen der Vorversuche (Tabelle 3) ergibt eine weitgehende Übereinstimmung.

Die Vorversuche zeigten, daß die Schweine größere individuelle Schwankungen der Plasmawerte aufweisen als die Rinder und Kälber. Während sie zwei Stunden p.appl. bei den Rindern maximal 5,52 mg% und bei den Kälbern maximal 3,11 mg% betrugen, ist der Unterschied zwischen Schwein 3 und 4 mit 11,90 mg% für den 2-Stundenwert erheblich höher.

Aus diesen großen Schwankungen läßt sich auch erklären, daß in den Hauptversuchen die Durchschnittswerte für Plasma (Tabelle 6) 4 und 8 Stunden nach der Applikation mit 23,48 mg% und 26,46 mg% höher waren als nach 6 Stunden (22,59 mg%). Allgemein kann gesagt werden, daß das Maximum der Plasmawerte bei Schweinen nach subkutaner Injektion von SDM zwischen 4 und 8 Stunden erreicht wird. Das Gleiche gilt für die ebenfalls aus der Tabelle 6 ersichtlichen Organwerte.

Ebenso wie bei den Rindern ist bei den meisten Schweinen ein Abfall des Sulfonamidgehaltes der Organe in der Reihenfolge: Niere, Leber, Lunge, Herz, Muskel zu erkennen. Abweichungen von dieser Reihenfolge waren sowohl bei Einzeltieren wie Schwein 8 (Leber, Niere, Herz, Lunge, Muskel) und Schwein 9 (Niere, Lunge, Muskel, Herz, Leber), als auch bei den Durchschnittswerten für die sechs Tiere nach 36 Stunden mit einem Konzentrationsgefälle von der Leber über Niere, Herz, Lunge und Muskel feststellbar.

Verglichen mit den Untersuchungen an Rindern konnten bei den Schweinen trotz niedrigerer Anfangswerte besonders für Plasma höhere Maximalwerte gemessen werden. Außerdem ging die Ausscheidung aus Blut und Organen wesentlich langsamer vor sich. So liegen die Plasma- und Organwerte bei den Schweinen nach 36 Stunden noch erheblich höher als bei den Rindern nach 24 Stunden (Tabelle 4 und 6) und entsprechen etwa den 12-Stundenwerten der Rinder.

Bei den Ferkeln gleichen die nach 2 Stunden gemessenen Plasma- und Organkonzentrationen (Tabelle 7) etwa den entsprechenden Werten bei den Schweinen. Jedoch erfolgte nicht wie bei den älteren Tieren ein weiterer Anstieg der Sulfonamidkonzentration, sondern ein kontinuierlicher Abfall. Größere Übereinstimmungen ergeben sich trotz der unterschiedlichen Applikationsarten bei einem Vergleich mit den Plasma- und Gewebewerten der Kälber (Tabelle 5). Die Reihenfolge des Sulfonamidabfalls gleicht bei den Ferkeln für die Durchschnittswerte von 6 Tieren nach 24 Stunden mit Niere, Leber, Lunge, Herz, Muskel den Rindern und Schweinen. Nach Errechnung der durchschnittlichen Verteilungsquotienten aller Ferkel ergibt sich ein Abfall über Niere, Leber, Herz, Lunge, Muskulatur, der dem der Kälber gleicht. Die individuellen Schwankungen sind auch in dieser Versuchsgruppe erheblich.

SCHOLZ (1964) stellte nach Versuchen mit Sulfachlorpyridazin in verschieden hohen Dosierungen fest, daß nach Dosierungen von 200 mg/kg Körpergewicht gegenüber 150 mg/kg zwar höhere Anfangswerte, aber nicht länger anhaltende Konzentrationen erreicht werden. Diese Feststellung kann durch Vergleich der vorliegenden, nach Dosierungen von 100 mg/kg erzielten Ergebnissen mit den von STOWE und SISODIA (1963) an 6 Rindern angestellten Untersuchungen nach Dosierungen von 214 mg/kg SDM bestätigt werden.

Während BETTI (1961) den Wert von Organgehaltsbestimmungen verneint, ist EGGER (1946) der Meinung, daß nach Kenntnis der Verteilungsverhältnisse für die einzelnen Sulfonamide, ausgedrückt durch die Verteilungsquotienten, von den Ergebnissen der Blutanalysen auf die Höhe der Gewebsspiegel geschlossen werden kann, da zu jeder Blutkonzentration eine bestimmte charakteristische Gewebskonzentration gehöre. Diese Auffassung kann nach den hier vorliegenden Untersuchungen und Berechnungen der Verteilungsquotienten nicht voll bestätigt werden. In allen Versuchsgruppen traten so hohe individuelle Abweichungen von den ermittelten Durchschnittswerten auf, daß aus gemessenen Blutwerten eine genaue Berechnung der Organkonzentrationen nicht möglich erscheint. Es besteht Übereinstimmung mit der Ansicht von WALTER und HEILMEYER (1954) sowie HINZ (1960), daß Blutwerte als Maßstab für Organwerte dienen können, da die Verteilungsquotienten, von individuellen Schwankungen abgesehen, für die einzelnen Organe doch weitgehend spezifisch sind. Dies wird in den einzelnen Versuchsgruppen (Tabelle 4 bis 7) sowie in der Zusammenstellung der durchschnittlichen Verteilungsquotienten und deren mittlerer Abweichung (Seite 94) bestätigt. Die rechnerisch nach DOST (1953) ermittelten Halbwertzeiten (Seite 95) betragen bei Rindern für Blut 15,16, für Plasma 16,72 Stunden, bei Kälbern für Blut 12,00, für Plasma 10, 78 Stunden und bei Schweinen für Blut 19,80 und für Plasma 19,87 Stunden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Nach Verabreichung von 100 mg/kg Körpergewicht Sulfadimethoxin (Madribon - HOFFMANN-LA ROCHE) wurden von 7 Rindern, 5 Kälbern und 4 Schweinen Blut- und Plasmawerte untersucht. Die Applikation erfolgte bei Rindern und Kälbern intravenös, bei Schweinen subkutan. Die Untersuchungen erstreckten sich bei Rindern und Kälbern auf 2 bis 24 Stunden, bei Schweinen bis 36 Stunden nach der Applikation. Ferner wurden von 19 Kühen, 22 Kälbern, 25 Schweinen und 17 Ferkeln einmalig zwischen 2 und 36 Stunden p. appl. Blut-, Plasma- und Organwerte für dieses Sulfonamid bestimmt.

Die Entnahme der Organproben erfolgte aus Niere, Leber, Lunge, Herz und Muskulatur, bei Rindern auch aus dem Eutergewebe.

Der Sulfonamidnachweis erfolgte nach der von RIEDER (1959) modifizierten Methode von BRATTON und MARSHALL (1939).

1. Bei keinem der insgesamt 99 Tiere konnten nach Applikation von Sulfadimethoxin Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet werden.

2. Die durchschnittlichen Blut- und Plasmawerte fielen zwischen 2 und 24 Stunden bei den 7 Rindern von 16,53 mg% bzw. 20,29 mg% auf 4,12 mg% bzw. 5,53 mg% und bei den 5 Kälbern von 17,61 mg% bzw. 20,51 mg% auf 3,99 mg% bzw. 4,75 mg% ab.

3. Bei den 4 Schweinen betrugen die Durchschnittswerte für Blut und Plasma nach 2 Stunden 14,91 bzw. 19,38 mg%. Die Maximalwerte wurden für einzelne Tiere in den Vorversuchen zwischen 4 und 8 Stunden gemessen. Sie betrugen durchschnittlich für die 4 Tiere der Vorversuche nach 6 Stunden 14,59 bzw. 22,07 mg%. Die letzten gemessenen Durchschnittswerte betrugen nach 36 Stunden 5,08 bzw. 7,72 mg% und lagen höher als die der anderen Versuchsgruppen nach 24 Stunden.

4. Bei Ferkeln entsprechen die von den Einzeluntersuchungen der Hauptversuche stammenden durchschnittlichen Plasmakonzentrationen in Höhe und Verlaufscharakter trotz unterschiedlicher Applikationsart und hohen individuellen Schwankungen denen der Rinder aus den Vorversuchen.

5. Bei Rindern und Schweinen läßt sich für die untersuchten Organe ein Abfall des Sulfonamidgehaltes in der Reihenfolge: Niere, Leber, Lunge, Herz, Muskulatur feststellen. Bei Kälbern und Ferkeln ist der durchschnittliche Verteilungsquotient für die Herzmuskulatur höher als für die Lunge. Die Reihenfolge des Abfalls geht daher über Niere, Leber, Herz, Lunge, Muskulatur. Abweichungen von diesen Reihenfolgen sind bei Einzeltieren oft erheblich.

6. Das bei Rindern zusätzlich untersuchte Eutergewebe weist die größten individuellen Schwankungen im Sulfonamidgehalt auf, der aber durchschnittlich noch über der Muskulatur liegt.

7. Der Sulfonamidgehalt in der Niere als dem Organ mit dem höchsten Verteilungsquotienten ist bei keinem Tier höher als der im Plasma und in sechs Fällen höher als im Blut.

8. Nach der Versuchsergebnissen ist es nicht möglich, aus Blut- oder Plasmawerten einzelner Tiere den Sulfonamidgehalt in Organen oder Geweben zu bestimmen. Es kann jedoch mit Hilfe der aus einer genügend großen Anzahl von Versuchstieren ermittelten Verteilungsquotienten auf ungefähre Organwerte geschlossen werden.

9. Die ermittelten Halbwertzeiten betrugen für Rinder etwa 16, für Kälber 11 und für Schweine 20 Stunden.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. BADER, L. (1964) The results of the therapeutic treatment of cattle with the sulphonamide RO 4-0517 (Roche) and the determination of Sulphonamide blood levels in treated cattle. Vet.-med. Diss. Bern

2. BOGER, W. P. (1958/1959) A new long-acting antibacterial sulfonamide, 2,4-dimethoxy-6-sulfanilamide-1,3-diazine: a comparative study. Antibiot. Ann., 48-55

3. BRANDAO, F.N. u. H. NEVES (1959) Erysipelbehandlung mit Madribon ("Long-acting"-Sulfonamid) Therap. Umschau, 12, 435-438

4. BRANDMANN, O. et al. (1959) Blood levels and urinary excretion of a long-acting sulfonamide. J. Med. Soc. N. Jersey, 56, 24-26

5. BRATTON, A.C. u. E. K. MARSHALL (1939) A new coupling component for sulfanilamide determination. J. Biol. Chem. 128, 537-550

6. BRETSCHNEIDER, H. u. W. KLOETZER (1955) Process of producing N_1- heterocyclically substituted benzenesulfonic acid amides. U.S. Patent 2:703,800 zit. nach Ullrich (1963)

7. BREZJANIN, R.D.T., N. NEDELKOVSKA, B. GRUNDEVSKA u. A. SAIN (1961)
Die Behandlung der bazillären Dysenterie mit dem Sulfonamid Madribon.
Therap. Umschau 8, 321-326

8. BRINKMANN, D.C. u. G.R. BURCH (1960)
Clinical results with parenteral Bactrovet (R) (Sulfadimethoxine) in small animals.
Allied. Vet. 31, 132-134

9. BÜNGER, P. (1960)
Experimentelle und klinische Erfahrungen mit einem langwirkenden Sulfonamid.
Aerztl. Forsch. 14, 52-54

10. DEININGER, R. u. H. GUTBROD (1960)
Die pharmakodynamische Wirkung des neuen Sulfonamides 2-(p-Amino-benzol-Sulfonamido)-4,5-dimethyloxazol.
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 10, 612-619

11. DeLORENZO, W.F. u. R.J. SCHNITZER (1959)
Comparative chemotherapeutic studies with the newer sulfonamides.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 82, 10-17

12. DeLORENZO, W.F. u. A.M. SCHUMACHER (1959)
Antibacterial activity of parenteral administered Sulfadimethoxine (Madribon) in experimental infections.
Antibiot. Med. Clin. Therap. 6, 11-13

13. DETTLI, L. (1961) Der Konzentrationsbegriff in der Chemotherapie mit Sulfonilamiden. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 11, 861-866

14. DIERNHOFER, K. u. L. SCHARFEN (1955) Lackmusmilch für die Vorprüfung und Mengenbestimmung der Sulfonamide und Antibiotika. Zbl. Bakt., Abt. Orig.-Ref. 163, 342-345

15. DOMAGK, G. u. C. HEGEL (1944) Chemotherapie bakterieller Infektionen. Hirzel Verlag, Leipzig

16. DOMAGK, G. (1947) Der derzeitige Stand der Chemotherapie bakterieller Infektionen mit den Sulfonamiden. Dtsch. med. Wschr. 72, 6-12

17. DOST, F.H. (1953) Der Blutspiegel Thieme Verlag, Leipzig

17a DOST, F.H.; E. GLADTKE u H. RIND (1962) Untersuchungen zur Frage der altersabhängigen Beziehung zur Dosis und Wirkung am Beispiel des Chemotherapeuticums Sulfadimethoxin (Madribon) Mschr. Kinderhk. 110, 259-262

18. DRUEY, J. u. G. OESTERHELD (1942) Zur Bestimmung des Cibazols und anderer Sulfanilamide. Helvet. chim. acta 25, 753-760

19. EGGER, P. (1946) Die Verteilung der Sulfonamide im Organismus. Beitrag zur Frage der Organpassage von Pharmaka. Benno Schwabe & Co. Verlag, Basel

20. ELIA, J.C. (1959) Preliminary report on a new antimicrobial agent, Sulfadimethoxine (Madribon), in the treatment of respiratory and chronic ear infections. Antibiot. Med. Clin. Therap. 6, 61-64

21. FISH, J.G.jr. (1960) A new sulfonamide for small animal practice. Vet. Med. 55, 65-67

22. FRANK, A. (1961) Dosierungsstudie zur ambulanten Behandlung der Bronchopneumonie und der chronischen Bronchitis mit Madribon. Wien. med. Wschr. 38, 614-617

23. FREY, H. u. J. NIEVERGELT (1959) Klinischer Beitrag zur "Madribon"-Therapie. 27 Jahresversammlung der Schweizer Gesellschaft für innere Medizin, Bürgenstock. Helvet. med. acta 26, 644-647

24. FRISK, A.R. u. A. HOLMGARD (1959/1960) Comparative clinical evaluation of Sulfaphenazole, Sulfadimethoxine and Sulfamethoxypyridazine. Antibiot. Ann. 868-872

25. FUST, B. u. E. BOEHNI (1959) Tolerance and antibacterial properties of 2,4-dimethoxy-6-sulfanilamido- 1,3-diazine (Madribon) and some other sulfonamides. Antibiot. Med. Clin. Therap. 6, 3-10

26. GAGE, J.C.; A. R. MARTIN, F.L. ROSE, A. SPINKS u. G.P. RUEY (1947) 1-p-aminobenzenesulphonamido-4:6-dimethoxy-pyrimidine: Experimental evaluation. Brit. J. Pharmacol. 2, 148-162

27. GENAZZANI, E. u. G. PAGNINI (1963) Binding capability of various sulfonamides to serums of different animal species. Amer. J. Vet. Res. 24, 1212-1216

28. GLENN, J.F., J.R. JOHNSON u. J. H. SEMANS (1959) Sulfadimethoxine (Madribon) in urinary infections. Preliminary clinical trial. Antibiot. Med. Clin. Therap. 6, 49-52

29. GREIF, St. u. G. SEIDL (1960) Untersuchung über den Sulfonamidgehalt in der Galle nach Gaben von Langzeitsulfonamiden. Chemotherapia 1, 193-204

30. HEPDING, L., A. HOFFMANN u. H. WAHLIG (1960) Experimentelle Untersuchungen über 2-(sulfanilamido)-5-methyl-pyrimidin. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 10, 440-448

31. HINZ, W. (1960) Experimentelle Untersuchungen der Gewebsaffinität des Sulfadimethyloxazols. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 10, 626-628

32. JOHNSON, P. u. P.T. WHITE (1960) Clinical results with a new antibacterial, Sulfadimethoxine (Bactrovet (R)) in small animals. Allied. Vet. 31, 5-7

33. KIMMEL, R. N. (1962) Pay attention to the environment of calves.
Modern Vet. Practice 41, 58-59

34. KISER, W.S., O.C. BEYER u. J. D. YOUNG (1959) Sulfadimethoxine in urinary infections.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 82, 105-110

35. KNIGHT, R. G. (1962) Chemotherapeutic and antibody treatment of canine coccidiosis.
Vet. Med. 57, 52-54

36. KNÖRR, K. u. H. RÖTTGER (1949) Dosierung von Supronalum auf Grund quantitativer Bestimmung im Blut und Gewebe.
Dtsch. med. Wschr. 74, 354-356

37. KOECHLIN, B.A., W. KERN u. R. ENGELBERG (1959) A comparative study of metabolism and the urinary excretion of 2,4-dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazine (Madribon)
Antibiot. Med. Clin. Therap. 6, 22-31

38. KRAATZ, F. (1965) Untersuchungen über die Verträglichkeit und Wirkstoffkonzentrationen in Vollblut, Blutplasma und Milch nach parenteralen und enteralen Gaben von Sulfamethylphenazol (18605-Ba-CIBA) beim Rind.
Vet. med. Diss. FU Berlin

39. LEMING, B.H. jr., D. FLANIGAN jr. u. B.R. JENNINGS (1959) Clinical evaluation of Sulfadimethoxine (Madribon), a wide-spectrum antibacterial. Antibiot. Med. Clin. Therap. 6 , 32-39

40. LEVY, S. W. (1959) Use of Madribon in dermatologic conditions, with special reference to acne. Ann. N.Y. Acad. Sc. 82, 80-83

41. MICHAEL, T.D. (1959) Clinical trial with a new antimicrobial agent, Sulfadimethoxine (Madribon) in common respiratory infections. Antibiot. Med. Clin. Therap. 6, 57-60

42. NEIPP, L., W. PADOWETZ, W. SACKMANN u. J. TRIPOD (1958) Experimentelle Untersuchungen über neue Sulfonamidderivate unter besonderer Berücksichtigung der Beziehung zwischen Blutkonzentration, Intensität und Dauer der Heilwirkung. Schweiz. med. Wschr. 88, 835-839

43. PADOWETZ, W., K. SCHMIDT u. J. DRUEY (1961) Die Bestimmung von Sulfonamiden in biologischem Material. Vergleichende Untersuchung der kolorimetrischen und radiochemischen Methode an ^{35}-S-Sulfaphenazol. Helvet. chim. acta 44, 89-94

44. PTASNIK, H. (1959) Klinische Erfahrungen mit Sulfadimethoxin (Madribon (R)) in der gynäkologischen Urologie. Medizinische, Stuttgart, 31/32, 1437-1439

45. RANDALL, L., R. BAGDON u. R. ENGELBERG (1959) Toxicological and metabolic studies on (2,4-dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazine) Madribon Toxicol. appl. Pharmacol. 1, 28-37

46. RENTCHNICK, P. u. J. LAGIER (1959) Un nouveau sulfamidé-retard: la sulfadimethoxine (Madribon) Schweiz. med. Wschr. 89, 894-898

47. RENTSCH, M. (1960) Experimentelle Studien mit Sulfadimethoxin (Madribon) in der Pädiatrie. Schweiz. med. Wschr. 90, 220-224

48. RIEDER, J. (1959) Anleitung zur Bestimmung von Sulfonamiden im Blut und Urin. F. Hoffmann - La Roche, Basel

49. RIEDER, J. (1963) Physikalisch-chemische und biologische Untersuchungen an Sulfonamiden. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 13, 81-103

50. ROEPKE, R. R., R. H. MAREN u. E. MAYER (1957/1958) Experimental investigations of Sulfamethoxypyridazine. Ann. N.Y. Acad. Sc. 69, 457-472

51. ROSS, S., J.R. PUIG u. E.A. ZAREMBA (1958/1959)
Sulfadimethoxine, a new long-acting sulfonamide. Some preliminary clinical and laboratory observations in infants and children.
Antibiot. Ann. 56-63

52. RÖTTGER, H. (1950)
Über die Gewebspassage des 6-sulfanilamido-2,4-dimethyl-pyrimidin ("Aristamid"-Nordmark)
Aerztl. Forschg. 4,676-680

53. SCHMIDT, D., J.TRIPOD u. F.GROSS (1960)
Vergleichende radiochemische und colorimetrische Bestimmung der Blut- und Gewebskonzentration von Sulfaphenazol (Orisul)
Klin. Wschr. 38, 862-866

54. SCHNITZER, R.J., W.F. DeLORENZO, E. GRUNBERG u. R. RUSSOMANNO (1958)
Chemotherapeutic studies with 2,4-dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazine (Madribon)
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N.Y. 99, 421-424

55. SCHOLZ, P. (1964)
Untersuchungen über den Blut- und Plasmaspiegel von Sulfachlor-pyridazin bei Hunden.
Vet. med. Diss., FU Berlin

56. SCHÖNFELD, H. (1962)
Resorption, Verteilung und Ausscheidung neuerer Sulfonamide beim Säugling.
Chemotherapia 4, 8-30

57. SCHULZE, W. (1950) Die Sulfonamidtherapie in der Veterinärmedizin. Mhefte Vet. med., Leipzig, 5, 67-71

58. SIEGENTHALER, W. u. L. BROVELLI (1959) Die langwirkenden Sulfonamide mit besonderer Berücksichtigung von Sulfadimethoxin. Praxis, Schweiz. Rdsch. Med. 40, 900-904

59. SPANABEL, J.J. (1961) Clinical trial of parenteral sulfadimethoxine (Bactrovet (R)) in small animal practice. California Vet. 14, 10-12

60. STEINHOFF, H.E. (1961) Behandlungsergebnisse bei unspezifischen Infektionen der Luftwege, des Harntrakts und des oberen Verdauungskanals mit dem neuen Langzeitsulfonamid Madribon. Dtsch. med. J. 10, 376-377

61. STOWE, C. M. u. D. S. SISODIA (1963) The pharmacologic properties of Sulfadimethoxine in diary cattle. Amer. J. Vet. Res. 24, 525-536

62. TÓTH, B., H. KISS u. T. VÁLY-NAGY (1961) Bindung der Sulfonamide an Eiweiß Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 11, 652-657

63. TOWNSEND, E.H. jr. u. A. BORGSTEDT (1958/1959) Preliminary report of clinical experience with Sulfadimethoxine, a new long-acting sulfonamide. Antibiot. Ann. 64-68

64. TRAUT, H. u. H.P. KÜMMERLE (1960) Kritische Betrachtungen zur Methodik der Bestimmung von freiem und gebundenem, bzw. Gesamt-Sulfonamid im Blut. Chemotherapia 1, 175-182

65. TSCHUDI-MADSEN, S. (1963) Die Eiweißbindung der Sulfonamide. Nord. med. 70, 1250-1251

66. ULLRICH, W. (1963) Blutspiegelbestimmungen mit dem Sulfonamid RO 4-0517 Sulfadimethoxin. Wien. tierärztl. Mschr. 5, 530-542

67. WALTER, F. u. L. HEILMEYER (1954) Indikation und Anwendung der Chemotherapeutica und Antibiotica. Antibiotika-Fibel, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

68. WÖHLER, F. u. L. SPECKMANN (1960) Über Eiweißbindung, Blut-, Liquor- und Gewebsspiegel neuer Sulfonamide. Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 10, 859-869

69. YOUNG, J.D. jr., W.S. KISER u. O.C. BEYER (1959) Preliminary trial with a new chemotherapeutic, Sulfadimethoxine (Madribon) in urological disorders. Antibiot. Med. Clin. Therap. 6, 53-56

Für die Überlassung des Themas und die stete Förderung meiner Arbeit bin ich Herrn Prof. Dr. H.J. H e i d r i c h zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Herrn Oberassistenten Dr. M. M ü l l i n g danke ich für die jederzeit gewährte Unterstützung und Beratung bei der Abfassung der Dissertation.

Gleichfalls danke ich allen Angehörigen der Klinik, insbesondere Frl. W i n d i s c h, die mir bei der Durchführung der Versuche behilflich waren.

Des weiteren gilt mein Dank der Firma HOFFMANN-LA ROCHE für die Überlassung von Versuchspräparaten.

Lebenslauf

Am 25. Juni 1933 wurde ich, Eberhard S o h n, als Sohn des Lehrers Fritz Sohn und seiner Ehefrau Frieda Sohn, geb. Kubaschk in Forst (Lausitz) geboren.

Von 1939 bis 1943 besuchte ich die Grundschule in Noßdorf und anschließend die Jahn-Schule in Forst, an der ich 1953 die Reifeprüfung ablegte. Am Goethe-Gymnasium in Berlin erwarb ich 1955 die Anerkennung meines Abiturs.

Im Wintersemester 1955/56 wurde ich an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert, legte 1959 die tierärztliche Vorprüfung ab und bestand 1962 an derselben Fakultät das Staatsexamen.

Im August 1962 erhielt ich nach Ableistung der halbjährigen Praktikantenzeit an der Klinik für Tiergeburtshilfe und Klauentierkrankheiten die Approbation als Tierarzt. An derselben Klinik war ich bis Dezember 1963 als wissenschaftlicher Hilfsassistent tätig und bin seit Januar 1964 mit der Wahrnehmung der Dienstgeschäfte eines Wissenschaftlichen Assistenten beauftragt.